

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 142

**CONTRIBUTION A LA MISE AU POINT DE GELULES
PERMETTANT UNE LIBERATION PROLONGEE
DES PRINCIPES ACTIFS : GELULES A MATRICE HYDROPHILE.**

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 14 Octobre 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

Michel PONSOT
né le 1^{er} Février 1952
à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0002

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N°

**CONTRIBUTION A LA MISE AU POINT DE GELULES
PERMETTANT UNE LIBERATION PROLONGEE
DES PRINCIPES ACTIFS : GELULES A MATRICE HYDROPHILE.**

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 14 Octobre 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

Michel PONSOT

né le 1^{er} Février 1952

à LYON

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - 1978

CONTRIBUTION A LA NOUVELLE MANIERE DE
PERMETTANT UNE LIBERATION PROLONGEE
DES PRINCIPES ACTIFS : BREVET A MATRICE HYDROPHILE



THÈSE

Présentée par le Docteur en Pharmacie
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
de l'Université Claude-Bernard de Lyon I
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

par

Michel FORTOT

né le 17 Mars 1942

à LYON

PRESIDENT : M. le Professeur D. GERMAIN

PREMIER VICE-PRESIDENT : M. le Professeur ELBAZ

DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. P. PONCET, Maître-Assistant

TROISIEME VICE-PRESIDENT : M. C. BADOR, Etudiant

SECRETAIRE GENERAL DE L'UNIVERSITE : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil

DIRECTEURS DES UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

U.E.R. de MEDECINE GRANGE-BLANCHE : Monsieur Bernard SALLE, M.C.A.

U.E.R. de MEDECINE ALEXIS-CARREL : Monsieur le Pr René MORNEX

U.E.R. de MEDECINE LYON-NORD : Monsieur Jean-Pierre NEIDHART, M.C.A.

U.E.R. de MEDECINE SUD-OUEST : Monsieur le Pr Jean NORMAND

U.E.R. des SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Monsieur le Pr Charles-Albert BIZOLLON

U.E.R. de TECHNIQUES DE READAPTATION : Monsieur Alain MORGON, M.C.A.

U.E.R. de BIOLOGIE HUMAINE : Monsieur Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.

U.E.R. I.R.E.P.S. : Monsieur Albert MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. de Sciences Odontologiques : Monsieur le Dr Roger VINCENT

U.E.R. de MATHEMATIQUES : Monsieur le Pr Edmond COMBET

U.E.R. de PHYSIQUE : Monsieur le Pr Jean DELMAU

U.E.R. de CHIMIE-BIOCHIMIE : Monsieur le Pr Jean HUET

U.E.R. de SCIENCES DE LA NATURE : Monsieur le Pr René GINET

U.E.R. de SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Mademoiselle le Pr Jeanne-Françoise WORBE

U.E.R. de PHYSIQUE-NUCLEAIRE : Monsieur le Pr Mark GUSAKOW

I.U.T. n° 1 : Monsieur le Pr Bernard POUYET

I.U.T. n° 2 : Monsieur J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE DE LYON : Monsieur Guy MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de MECANIQUE : Mademoiselle le Pr Geneviève COMTE-BELLOT.

J U R Y

MM. 1e Professeur ROLLET

Président

1e Professeur REVOL

1e Professeur MALANGEAU

Assesseurs

1e Professeur COTTE

M. LECHEVIN

A mes parents

A mon frère

A ma soeur

Pour leur précieuse collaboration et leur
attention de tous les jours qui m'ont permis de mener
à bien ce travail.

A ma famille

A mes amis

Que tous trouvent ici le témoignage de ma
profonde affection.

A la mémoire de mon grand-père

A notre maître et président de thèse

M. Le Professeur ROLLET

Il a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire où il nous a toujours prodigué ses conseils et ses encouragements avec une inlassable bienveillance et une disponibilité sans réserves. Nous l'en remercions très vivement et nous l'assurons de notre fidèle dévouement.

Aux membres de notre Jury

M. Le Professeur REVOL

Dès le début de nos études il nous a témoigné un intérêt amical, nous faisant bénéficier de ses vastes connaissances et de sa grande richesse d'esprit. Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance

M. Le Professeur MALANGEAU Doyen Honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris

Il a bien voulu accepter d'honorer de sa présence notre jury de thèse et de nous faire bénéficier de sa haute compétence dans le domaine de la biopharmacie. Nous le remercions bien vivement de l'intérêt qu'il nous porte.

M. Le Professeur COTTE

Sa présence dans notre jury de thèse est pour nous un témoignage de sa bienveillance. Nous le prions de bien vouloir accepter nos remerciements les plus sincères.

M. LECHEVIN

Il nous a proposé le sujet de ce travail et nous a accueilli dans son laboratoire de recherche, toujours prêt à nous faire partager ses connaissances et son expérience dans un domaine qu'il connaît bien. Nous avons apprécié l'aide et les avis qu'il n'a pas manqué de nous prodiguer dans l'élaboration de notre travail. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

Le travail dont fait l'objet cette thèse s'inscrit parmi une série de recherches entreprises au Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Biogalénique dirigé par le Professeur ROLLET et qui ont pour but d'étudier les phénomènes qui gouvernent la libération des principes actifs à partir des formes galéniques administrées per os ainsi que de développer la mise au point de formes à biodisponibilité modifiée.

Nous présentons ici la méthodologie utilisée ainsi que les résultats obtenus en essayant de mettre au point des gélules permettant une libération prolongée des principes actifs : gélules à matrice hydrophile.

Ce travail a été effectué en étroite collaboration avec le service de mise au point galénique du Laboratoire LIPHA dirigé par Monsieur LECHEVIN qui nous a proposé ce sujet de recherche.

Nous ne voudrions pas commencer notre exposé sans remercier les chercheurs et le personnel du Département de Pharmacie galénique et du centre de recherche du Laboratoire LIPHA ainsi que Monsieur BOURDILLON du Laboratoire CIBA, qui nous ont tous accueilli avec beaucoup d'amabilité et dont la compréhension nous a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions possibles.

Plan de la thèse

I N T R O D U C T I O N

1. Rappel de quelques définitions fondamentales en pharmacie biogalénique
2. Rappel sur les moyens technologiques utilisables pour obtenir une programmation de l'action des principes actifs à partir des formes galéniques solides administrées per os
3. Les méthodes d'étude biopharmaceutique des formes galéniques orales sèches à action programmée
 - 3.1. Essais in vivo
 - 3.2. Essais in vitro
 - 3.2.1. Tests de dissolution
 - 3.2.2. Tests d'absorption.

TRAVAUX PERSONNELS

1. MISE AU POINT AU STADE DU LABORATOIRE DE GELULES A
MATRICE HYDROPHILE

- 1.1. Expérimentation in vitro avec un principe actif soluble : le Naftidrofuryl.
- 1.2. Essai de généralisation à d'autres principes actifs.

2. ETUDE IN VITRO DE LOTS DE GELULES A MATRICE HYDROPHILE
FABRIQUES SEMI-INDUSTRIELLEMENT

- 2.1. Rappel sur les machines industrielles à remplir les gélules
- 2.2. Méthodologie suivie
- 2.3. Essais avec une machine à compresse-doseur
- 2.4. Essais avec une machine à vis doseuse
- 2.5. Essais complémentaires.

.../...

3. EVALUATION IN VIVO DES GELULES A MATRICE HYDROPHILE :

3.1. Essais chez l'homme avec des gélules à base
d'acide Acétylsalicylique.

3.2. Essais chez l'animal avec des gélules à base de
Naftidrofuryl

4. ESSAI D'INTERPRETATION DES PHENOMENES MIS EN JEU A L'AIDE
DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

B I B L I O G R A P H I E

INTRODUCTION

Notre travail personnel a été consacré à la mise au point d'une forme pharmaceutique orale solide à action programmée ; nous avons voulu dans cette introduction simplement rappeler un certain nombre de données qu'il est bon d'avoir à l'esprit lorsqu'on entreprend une telle recherche. L'exposé comprend trois parties :

- un rappel de quelques définitions fondamentales en pharmacie biogalénique.

- un résumé sur les principaux procédés technologiques qui permettent d'obtenir une forme solide orale à action programmée.

- une présentation des méthodes d'étude biopharmaceutique de ces formes à action programmée.

Nous développons surtout cette troisième partie puisqu'elle nous a fourni les lignes directrices de notre travail.

1. RAPPEL DE QUELQUES DEFINITIONS FONDAMENTALES DE PHARMACIE BIOGALENIQUE :

1.1. Sort dans l'organisme d'un principe actif administré dans une forme orale solide :

Lorsqu'on administre par voie orale une forme pharmaceutique solide, le principe actif qu'elle renferme commence la deuxième partie de sa "vie".

Nous pouvons en effet considérer que la première partie de la vie d'un principe actif correspond à sa mise en forme galénique et à la conservation de cette forme pharmaceutique : nous dirons qu'il s'agit du stade technologique.

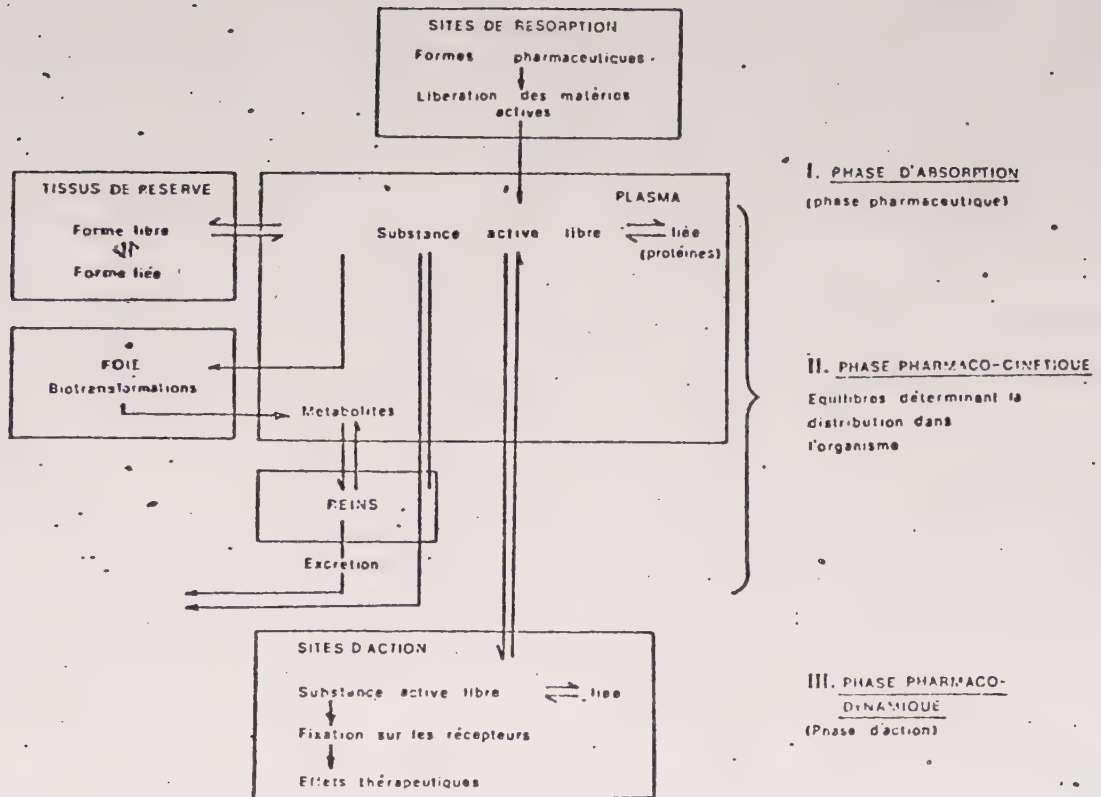
L' ingestion de la forme galénique par le malade marque le début d'un processus dynamique que nous appellerons stade biologique et qui doit aboutir à l'effet clinique.

Ce stade biologique se compose de plusieurs étapes successives ; de nombreux auteurs ont proposés un schéma de ces différentes phases (10) (63) (142) ; nous présentons celui de JAMINET (81) (figure I).

Cet auteur distingue trois phases principales :

- 1. la phase d'absorption ou phase pharmaceutique
qui peut elle-même être subdivisée en :
 - . phase de libération du principe actif
 - . phase d'absorption proprement dite.

Figure I : Etapes principales du devenir des médicaments dans l'organisme d'après JAMINET (81)



La libération du principe actif est la mise en oeuvre du "système de délivrance" (123) ("Drug delivery system") que constitue la forme pharmaceutique ; au cours de cette étape il y a le plus souvent destruction de la forme galénique et retour plus ou moins accentué à ses constituants initiaux isolés ce qui permet la dissolution du principe actif dans les sucs digestifs au niveau de la paroi absorbante du tube digestif ; la dissolution du principe actif peut cependant se produire à partir de la forme galénique elle-même ou d'agrégat provenant de son délitement. La vitesse de dissolution du principe actif dépend de sa solubilité et de la nature des excipients de la forme galénique.

La résorption ou absorption du principe actif correspond à son passage, à travers la membrane absorbante, des sucs digestifs où il est en solution jusque dans le sang.

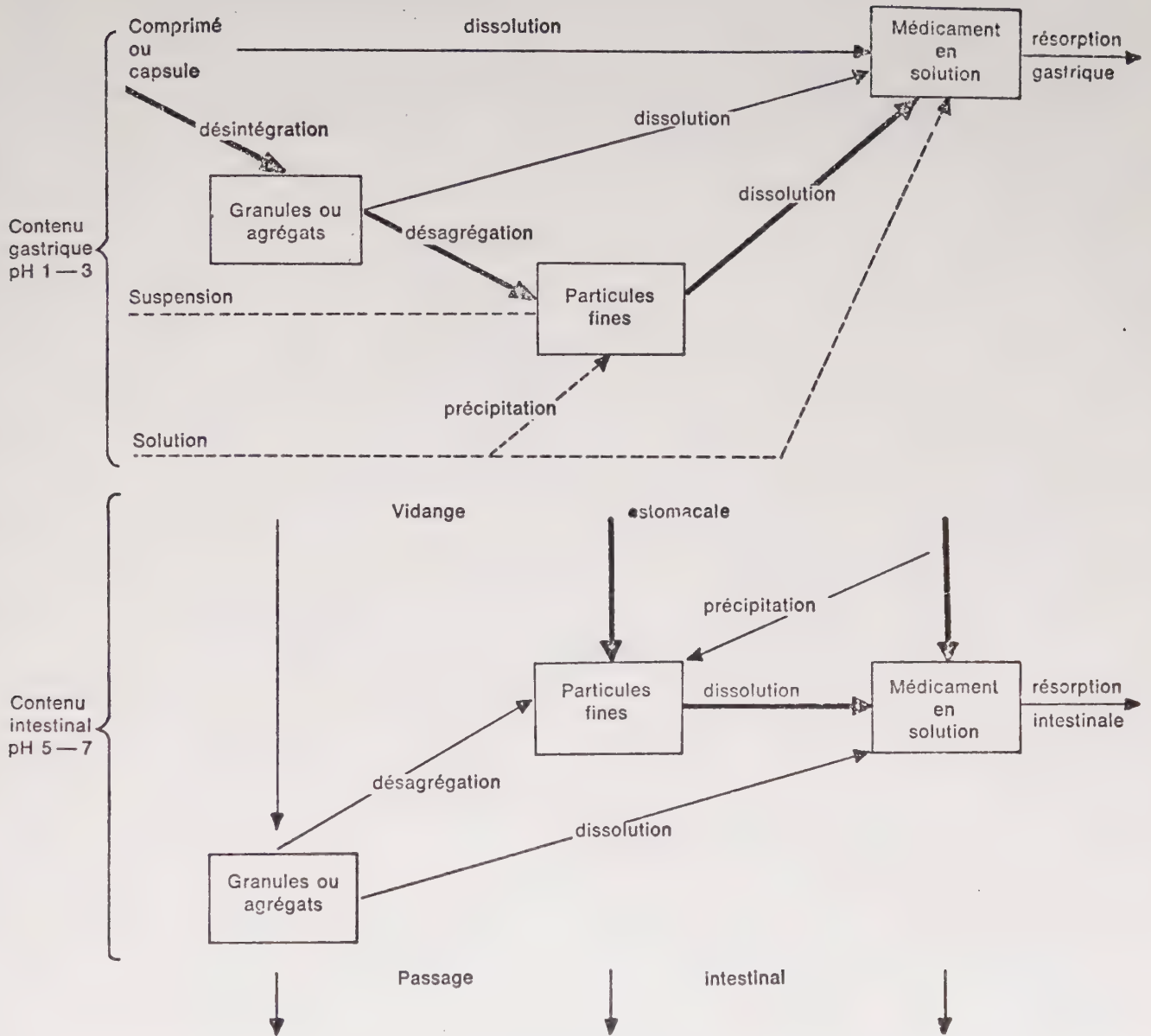
Cette résorption obéit dans la plupart des cas à un mécanisme de diffusion passive soumis à la loi de FICK (120) (135) (voir aussi paragraphe 3221).

Cette phase pharmaceutique a été schématisée par WAGNER (142), mais nous préférons présenter l'illustration qu'en donne CID qui nous semble plus complète (31) (figure II).

Les deux autres phases du stade biologique sont :

- 2. : la phase pharmacocinétique qui correspond d'une part à la distribution du principe actif dans le sang, les autres liquides de l'organisme et les tissus, d'autre part à son élimination.

Figure II : Libération et absorption d'un principe actif à partir d'une forme galénique d'après CID (31)



- 3 : la phase d'action ou phase pharmacologique : le principe actif atteint son site d'action et se fixe sur ses récepteurs cellulaires ce qui produit l'effet pharmacodynamique.

Tous ces processus sont souvent désignés par les termes de système LADME ;(123)

Ce sigle signifie :

- Libération
- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

1.2. Notion de biodisponibilité (80)(90)

Vu les nombreux évènements qui se produisent avant que le principe actif atteigne son site d'action nous pouvons facilement nous rendre compte qu'un même principe actif administré à la même dose dans deux formes galéniques différentes ne produira pas son effet pharmacologique dans les mêmes conditions ; on dit alors que les deux formes pharmaceutiques ne sont pas équivalentes du point de vue biologique ou bien que le principe actif n'a pas la même biodisponibilité à partir de chaque forme galénique.

../..

La biodisponibilité ou disponibilité biologique ou disponibilité physiologique d'après de nombreux auteurs et plus spécialement HIRTZ (75) est "la quantité de principe actif qui est mise à la disposition de l'organisme au niveau du site d'action et la vitesse de cette mise à disposition" ; mais comme le remarque HIRTZ il s'agit là d'une définition tout à fait théorique puisqu'il est impossible en général de doser le principe actif à son site d'action.

Aussi puisque une fois l'équilibre de distribution atteint on peut admettre qu'il existe une relation entre la concentration du principe actif à son site d'action et sa concentration dans le sang (63) nous pouvons donner de la disponibilité biologique la définition suivante (75) : la biodisponibilité est caractérisée par la quantité de principe actif qui atteint la circulation sanguine générale, ainsi que par la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Cette définition est celle qui est adoptée par l'OMS (2) la FDA et l'Académie des Sciences Pharmaceutiques des Etats-Unis (75).

C'est donc par l'étude de la biodisponibilité du principe actif que l'on pourra juger le résultat de la phase pharmaceutique pour deux formes galéniques différentes :

L'évaluation de cette disponibilité biologique consiste à déterminer :

- la quantité totale de principe actif qui atteint le sang en intégrant l'aire sous la courbe des taux sanguins
- la vitesse de pénétration du principe actif dans le sang en notant le temps correspondant au pic maximum de la courbe des taux sanguins et la valeur de ce pic maximum.

1.3. Notion de forme pharmaceutique à action programmée :
 (4) (5) (18) (45) (48) (55) (56) (117) (118)

"Les préparations galéniques à action programmée sont spécialement destinées à maintenir une concentration thérapeutique suffisante pour une plus longue période que celle obtenue en administrant le double de la dose habituelle, ce qui pourrait entraîner des réactions secondaires, ou par l'administration répétée d'une seule dose normale, ce qui laisserait un certain temps de latence entre les prises, dès le moment où la concentration du médicament serait en dessous de la marge thérapeutique"(117).

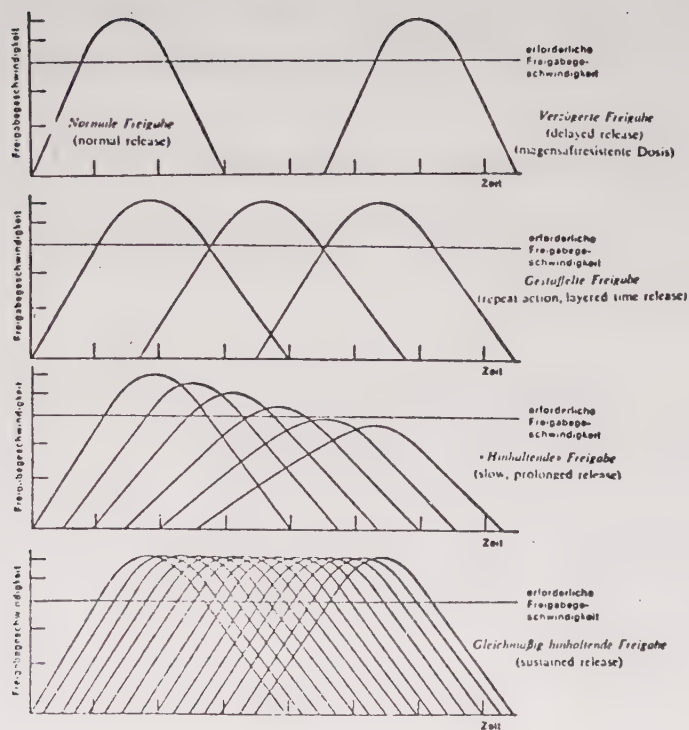
Le principal but des préparations orales solides à action programmée est de permettre un début d'action rapide et de maintenir la concentration du principe actif dans la zone thérapeutique plus longtemps qu'avec une forme galénique normale.

Beaucoup de termes ont été suggérés pour nommer ces préparations :

- formes à action retardée
- formes dépôt
- formes à action étendue
- formes à libération graduelle
- formes à longue action
- formes à libération prolongée
- formes retard
- formes à libération lente
- formes à libération continue
- formes à libération à intervalles déterminés

RITSCHER (117) propose de les regrouper sous le vocable général de "préparations dépôts" ou "formes à action prolongée" ; pour notre part nous avons préféré utiliser

Figure III (130)



Possibilités de libération du principe actif
à partir de médicaments sous forme solide
(libération dans le tractus gastro-intestinal)

abscisse : temps

ordonnée : vitesse de libération

- A - Libération retardée : dosage résistant au suc gastrique
- B - Libération échelonnée : action répétée dans le temps
- C - Libération lente : action prolongée
- D - Libération régulière sans discontinuité (action soutenue).

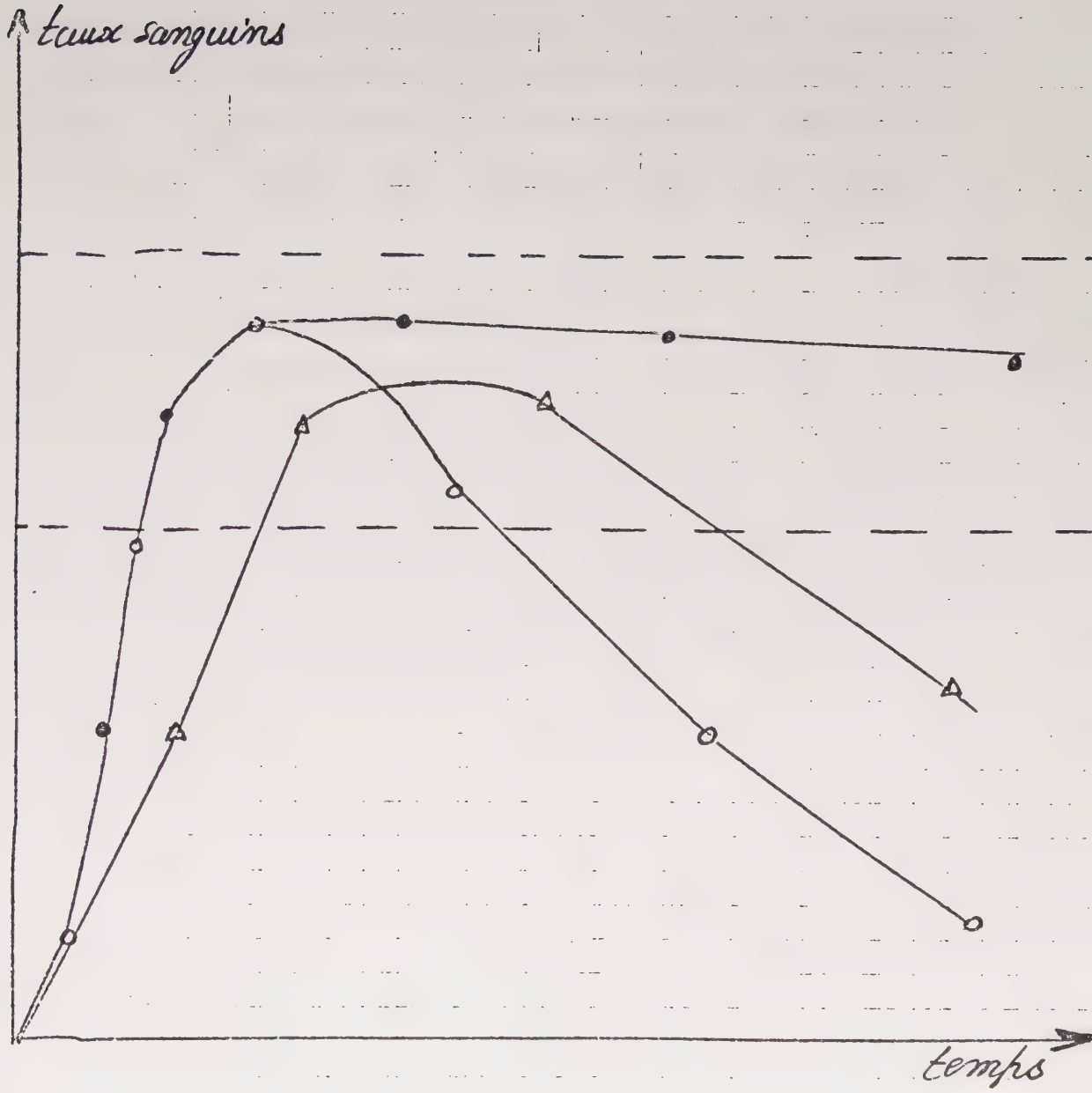
le terme de formes pharmaceutiques à action programmée, qui nous semble mieux recouvrir les quatre classes que distingue SPEISER (130) : (figure III)

- les formes à libération retardée : elles contiennent une dose dans une forme résistante au suc gastrique (formes entériques).
- les formes à libération répétée : elles contiennent plusieurs doses de principe actif : une dose de charge et des doses d'entretien libérées de façon échelonnée.
- les formes à libération prolongée, ou à action prolongée : ce sont des formes dans lesquelles le principe actif est au départ disponible en quantité suffisante ou en excès (mais sans atteindre la zone de toxicité) ; elles permettent le remplacement du principe actif excrété à une vitesse qui est suffisante et pendant un temps suffisant pour allonger la durée d'action de la préparation par rapport à la dose unitaire.
- les formes à libération soutenue : elles mettent immédiatement le principe actif à la disposition de l'organisme en quantité suffisante pour obtenir une réponse thérapeutique aussi rapide que celle qu'on obtient avec une forme à action immédiate de référence ; mais en plus elles permettent de maintenir l'activité à ce niveau plusieurs heures au delà de ce qu'on obtient avec la dose unitaire ; le principe actif doit pouvoir être absorbé à une vitesse constante qui est égale à la vitesse d'élimination (130).

La figure IV. montre d'après (9) la relation entre les taux sanguins du principe actif et le temps pour les deux dernières classes de formes à action programmée : action prolongée et action soutenue.

On peut constater qu'avec une forme à libération prolongée le principe actif disparaît plus rapidement du sang ce qui élimine le risque d'accumulation par administration répétée.

Figure IV



- dose immédiate classique
- action "soutenue" [sustained release]
- △—△ action "prolongée" [prolonged release]

La simplification de la posologie constitue le principal avantage de ces formes à action prolongée.

Mais les principes actifs qui ont une demi-vie biologique de 8 heures ou plus ne devraient pas être utilisés dans ces préparations ; ce sont les médicaments ayant une demi-vie de 4 à 6 heures qui conviennent le mieux ; ceux qui ont une demi-vie de moins d'une heure peuvent difficilement s'utiliser surtout si la dose normalement administrée est supérieure à 50 mg (117).

Par l'application des méthodes de contrôle appropriées (voir chapitre 3) de très nombreux chercheurs ont étudiés ces formes orales solides à action programmée et en particulier les différents facteurs qui influencent la biodisponibilité du principe actif dans ce type de forme galénique ; il n'est pas dans notre intention d'envisager ici les résultats de ces travaux (4) (63) (118) (130) nous nous contenterons seulement de rappeler les moyens technologiques utilisables pour programmer l'action d'un principe actif.

.../...

2. RAPPEL SUR LES MOYENS TECHNOLOGIQUES QUI PERMETTENT DE PREPARER UNE FORME SOLIDE ORALE A ACTION PROGRAMMEE

Afin d'obtenir une présence prolongée du principe actif dans le sang on peut agir : (48)

- sur sa vitesse d'élimination
- sur sa vitesse de biotransformation
- sur sa vitesse d'absorption

Les moyens de réaliser ces modifications sont :

- soit pharmacodynamiques (freinage de l'élimination ...)
- soit physiques (modification de la forme cristalline du principe actif ...)
- soit chimiques (modifications de la molécule du principe actif)
- soit galéniques

Ces moyens galéniques ou technologiques sont fondés sur la mise en oeuvre de modifications de la composition de la forme pharmaceutique par l'emploi d'excipients qui vont changer la vitesse de libération du principe actif au niveau des sites de résorption et par conséquent ralentir son absorption.

On peut classer ces moyens technologiques en trois grands groupes :

- enrobage
- rétention dans une matrice inerte
- complexes principes actifs - excipients.

La mise en oeuvre d'une même technique peut conduire à plusieurs formes pharmaceutiques solides orales :

- granulés
- comprimés
- gélules

Certaines formes galéniques font appel simultanément à plusieurs de ces techniques : par exemple microencapsulation d'un complexe principe actif - polyvinylpyrrolidone (35).

Nous examinerons rapidement chaque procédé, nous insisterons toutefois plus sur la classe des formes à matrice inerte à laquelle appartient la forme galénique que nous avons étudiée.

2.1. Enrobages formant une barrière :

L'enrobage peut être appliqué soit aux comprimés, soit aux gélules, soit aux granulés^{*} ; les granulés enrobés peuvent eux-mêmes fournir la matière première pour préparer gélules ou comprimés ; il peut s'agir dans ce cas d'un mélange de granulés différents capables de libérer le principe actif à des intervalles de temps réguliers (préparations du type chronoïdes).

L'enrobage est constitué le plus souvent de substances filmogènes qui sont pour la plupart des polymères ; les composés utilisés sont très nombreux :

- dérivés de la cellulose (Hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose)

- dérivés acryliques (Eudragits [®]) (68)

../..

* soit encore aux grains d'une poudre (microencapsulation)

Ces polymères sont appliqués sur les noyaux soit en turbine soit en lit d'air ; ces techniques et tous les paramètres dont il faut tenir compte ont été étudiés dans des articles de revue sur les méthodes d'enrobages (3) (132) .

L'enrobage à sec est aussi utilisable pour préparer des formes à action programmée (117).

Le mécanisme de libération du principe actif peut être :

- soit la conséquence de la désagrégation de l'enrobage (enrobages solubles)

- soit un processus de dialyse (enrobages insolubles) à travers la membrane perméable formée par le filmogène.

La vitesse de libération du principe actif dépendra :

- de l'épaisseur de la couche d'enrobage
- de la composition du film en particulier de la nature des adjuvants ajoutés au filmogène (plastifiants en particulier)

La microencapsulation est aussi une méthode très utilisée pour enrober des particules de principe actif solide ou même liquide ; de nombreuses techniques de microencapsulation sont utilisables ; elles ont été passées en revue par LUZZI (95).

L'avantage des formes enrobées, en particulier dans le cas des comprimés ou gélules obtenus avec un mélange de granulés enrobés ou de poudres microencapsulées est que la dose de principe actif est divisée en plusieurs fractions de disponibilité différentes ce qui fait

qu'en cas de désagrégation prématurée ou de destruction d'un des enrobages du fait de conditions particulières rencontrées dans le tube digestif, le risque de libération massive du principe actif est diminué.

2.2. Formation de complexes

Des formes à action programmée peuvent être obtenues par formation d'un complexe entre le principe actif et l'excipient. La libération du principe actif se fait par hydrolyse du complexe.

La formation de ce complexe principe actif excipient suppose la mise en jeu de forces physico-chimiques ou chimiques qui ont été décrites par plusieurs auteurs (100) (119).

Deux exemples de ce type de formes retard peuvent être cités :

- l'utilisation des résines échangeuses d'ions (117)
- l'utilisation de la fixation du principe actif sur des polymères organiques ioniques ;

Mc GINITY (99) étudie ainsi les interactions entre le sulfate d'Amphetamine et la Montmorillonite.

Pour obtenir une interaction il faut le plus souvent que principe actif et excipient entrent en contact en phase liquide ; le complexe obtenu est ensuite séché, granulé et comprimé.

2.3. Matrices à action prolongée (87) (35)

Dans le cas des matrices à action prolongée le principe actif est inclus dans un réseau généralement constitué de canalicules plus ou moins fins. Ce réseau est formé de divers excipients plus ou moins inertes, créant un support poreux que l'on appelle "squelette de la matrice". Selon les excipients employés le squelette peut soit se modifier et même se désagréger au long du tractus gastro-intestinal, soit conserver sa structure tout au cours du transit.

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique de principe actif. Celui-ci est libéré en continu par diffusion lente et régulière du principe actif, après pénétration des liquides digestifs dans les canalicules du support poreux.

L' effet initial est obtenu par dissolution rapide du principe actif à la surface de la matrice.

On distingue généralement trois catégories de matrices : (87)

- matrices hydrophobes
- matrices plastiques
- matrices hydrophiles

Ces formes à matrice sont essentiellement des comprimés dont la fabrication peut être réalisée :

- par compression directe d'un mélange principe actif - composant de la matrice
- par granulation par voie humide : c'est le procédé le plus utilisé ; il offre plusieurs possibilités :

.../...

. granulation du mélange principe actif et excipient pour matrice, par mouillage avec un solvant donné

. granulation du principe actif après mélange de celui-ci avec une solution liante à base d'excipient pour matrice.

- par enrobage du principe actif à l'aide d'une solution d'excipient pour matrice ; le grain enrobé obtenu est ensuite comprimé (133).

- dans certains cas d'utilisation d'excipients fusibles il est possible d'employer un procédé par inclusion, c'est-à-dire mélange du principe actif avec l'excipient fondu ; après refroidissement la masse ou le granulé obtenus sont calibrés puis comprimés.

2.3.1. Matrices hydrophobes :

Dans ce type de matrice le principe actif est emprisonné dans une matière lipidique constituée d'un seul ou d'un mélange de corps gras. Le taux de principe actif dans la masse est généralement voisin de 60 % .

Les matrices hydrophobes libèrent le principe actif à la fois par un processus de diffusion lente mais aussi par une destruction et une érosion du support grâce au pH et aux enzymes des sucs digestifs.

Les produits "gras" les plus employés appartiennent aux catégories suivantes : (87)

- cires (abeille, carnauba ...) (46)
- acides gras et leurs esters (stéarate de butyle ...)
- alcools gras (alcool stéarylique ...)(114)
- huiles hydrogénées (huile de ricin hydrogénée ...)
- glycérides (Palmitostéarate de glycérol ...) (133).

.../...

2.3.2. Matrices plastiques :

Beaucoup de formes solides orales à action prolongées sont de ce type, on les divise en deux groupes :

- matrices plastiques inertes
- matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.

2.3.2.1. Matrices plastiques inertes

Le processus de libération du principe actif à partir d'une telle matrice est indépendant du pH et des enzymes.

Les matières premières utilisées qui font souvent l'objet de brevets sont les suivantes (87) :

- polyéthylène basse pression
- polychlorure de vinyle
- polyméthacrylate de méthyle
- polystyrène
- copolymères d'acétate et de chlorure de polyvinyle.
- résines thermodurcissables (urée-formaldéhyde)
- les silicones.

2.3.2.2. Matrices plastiques à base d'agents d'enrobages : (127)

Ces matrices sont préparées soit par compression directe soit par enrobage soit par granulation humide.

.../...

Les agents d'enrobage utilisés appartiennent aux groupes suivants :

- dérivés cellulosiques
- dérivés acryliques
- dérivés vinyliques.

2.3.3. Matrices hydrophiles

Plusieurs auteurs ont observé que certains liants comme la gomme arabique ou la gomme adragante entraînent une inhibition du délitement des comprimés, par formation d'une matrice gélifiée au contact de l'eau (84) (137) (124); ce phénomène a été mis à profit pour ralentir la libération du principe actif et fabriquer une forme à action programmée.

Ces matrices sont formées par compression d'un mélange de principe actif avec un polymère hydrophile en général non digestible. Les liquides digestifs au contact du comprimé commencent par dissoudre le principe actif en surface ce qui constitue la dose initiale. Parallèlement le gonflement et la gélification du polymère entraîne une diminution de la vitesse de libération du principe actif jusqu'à une valeur fixe et théoriquement constante. La libération du produit se fait essentiellement par diffusion lente à travers la barrière des polymères hydrophiles employés.

La technique de fabrication de la matrice peut être soit une compression directe, soit une granulation par voie humide.

L'influence des caractéristiques de fabrication a été étudiée ; NURNBERG et RETTIG (107) proposent une méthode optique pour étudier le gonflement de la forme galénique ; l'étude se fait sur des comprimés de dureté différente : il ne semble pas que la force de compression influence le gonflement.

.../...

BURI et VENTOURAS (140) ont étudié l'importance de la force de compression sur la vitesse de libération in vitro. Ils sont arrivés à la conclusion que la force de compression n'a pas d'influence sur la libération du principe actif ; en effet il suffit que cette force de compression soit suffisante pour éviter toute désagrégation du comprimé, mais au delà de cette valeur limite les profils de dissolution sont voisins.

Lorsque le comprimé est fabriqué par granulation la dimension des particules de granulé peut avoir une influence sur la vitesse de libération, mais ceci est variable suivant le principe actif (125)(140).

L'intérêt de ces matrices hydrophiles réside en de nombreux points :

- innocuité des excipients
- consistance molle de la forme hydratée dans le tractus digestif
- possibilité d'incorporer une quantité élevée de principe actif.

Les polymères hydrophiles utilisables font presque tous l'objet de brevets ; on peut distinguer deux séries de produits : (87)(47)(51)

- les composés cellulosiques parmi lesquels on trouve :
 - . les méthylcellulose
 - . les carboxyméthylcellulose
 - . les hydroxypropylméthylcellulose.

.../...

- les composés vinyliques :

. polyvinylpyrrolidone

. et surtout les dérivés carboxy-vinyliques tels que le Carbopol[®](15)(29) utilisables en compression directe.

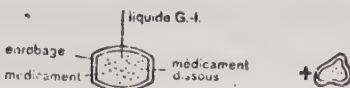
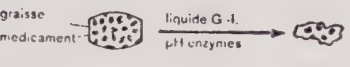
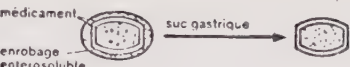
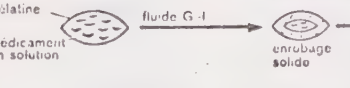
Les taux de polymères hydrophiles dans la formule peuvent varier de 10 à 60 % suivant le polymère ou le mélange utilisé et suivant la tendance du principe actif à diffuser à travers le gel de la matrice.

o

o

o

Figure V : Classification des formes galéniques orales, solides à action programmée d'après RITSCHER (117)

Groupe	Caractéristiques de libération à partir de la forme galénique	Mécanisme	Formes galéniques et caractéristiques
Enrobage «barrière»		Diffusion	1. granulés avec et sans enrobage mis en capsules ou 2. comprimés 3. enrobage de tout le comprimé 4. «microencapsulation»
Excipient gras		Erosion Hydrolyse des graisses Dissolution	Granulés normaux et incrustés 1. mis en capsules 2. comprimés 3. comprimés à double couche 4. comprimés enrobés par compression
Matrice plastique		Diffusion par «épuisement»	Particules du médicament et du plastic comprimées en 1. comprimés 2. comprimés à double couche 3. comprimés enrobés par compression
Action répétée		Dissolution de l'enrobage entérosoluble	Comprimé-noyau avec enrobage entérosoluble et recouvert par 1. enrobage de sucre 2. enrobage par compression
Résine-échangeur d'ions	Formulé: 1. Ion acide-résine + médicament basique $\rightleftharpoons$ résine [⊖] -médicament [⊕] 2. Ion basique-résine + médicament acide $\rightleftharpoons$ résine [⊕] -médicament [⊖] Libération dans l'estomac: 1. Résine [⊖] -médicament [⊕] + HCl $\rightleftharpoons$ résine acide + médicament-HCl 2. Résine [⊕] -médicament [⊖] + HCl $\rightleftharpoons$ résine (chlorure) + médicament acide Dans l'intestin: 1. Résine [⊖] -médicament [⊕] + NaCl $\rightleftharpoons$ résine-Na + médicament-HCl 2. Résine [⊕] -médicament [⊖] + NaCl $\rightleftharpoons$ résine (chlorure) + sel sodique du médicament	Dissolution par formation de sels	Granulés 1. mis en capsules 2. comprimés
Matrice hydrophile		Diffusion par gélification	Granulés comprimés contenant des gommes hydrophiles
Perles en résine époxy		Dissolution de résine, gonflement de résine, diffusion de médicaments	Médicament dissous ou en suspension dans des monomères plastiques puis polymérisé. Perles dans capsules ou comprimées.
Capsules dépôt en gélatine molle		Diffusion	Médicament dissous ou en suspension dans une solution formant «éponge» et mis en capsules.
Complexe de médicaments		Hydrolyse du complexe	Complexe médicament-macromolécule mélangé avec d'autres substances et comprimé.

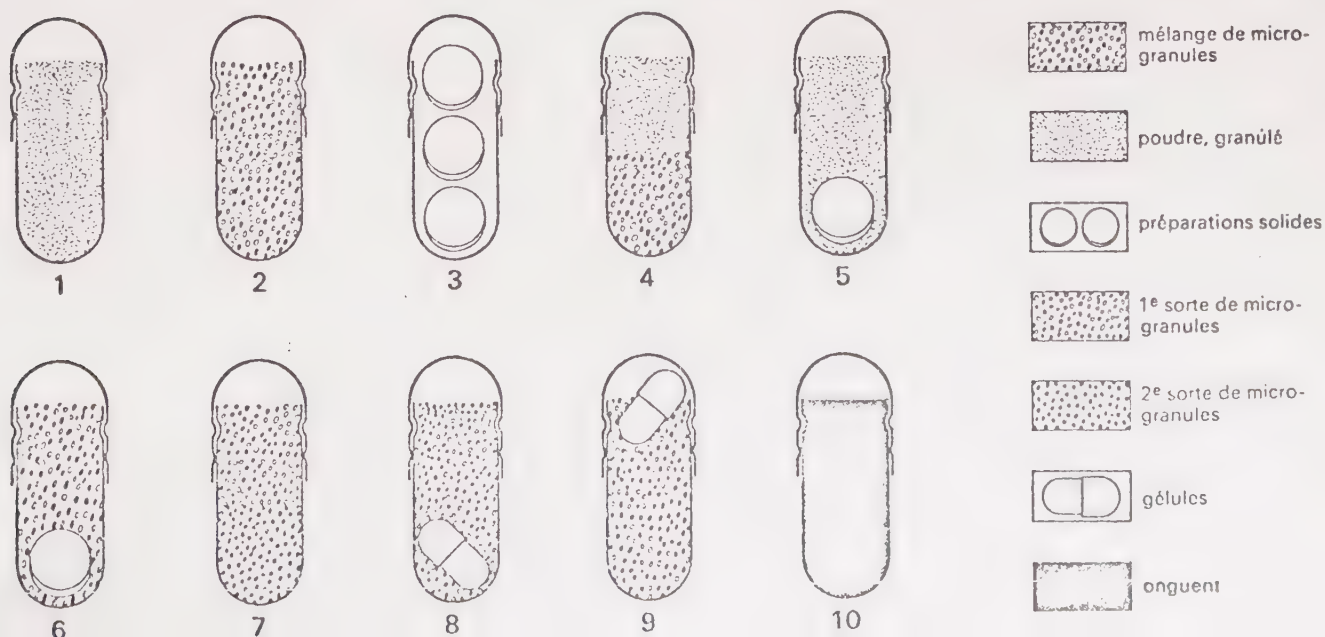
Une classification des formes galéniques orales, solides, à action prolongée a été établie par RITSCHER (117), elle résume bien les résultats auxquels on peut arriver à l'aide des différents moyens technologiques pris séparément ou associés : la figure V reproduit cette classification.

En ce qui concerne la forme galénique gélule qui sera l'objet de notre travail on déduit du tableau de RITSCHER qu'une action programmée est obtenue :

- soit par enrobage de l'enveloppe de gélatine (gélules entériques en particulier) (34)
- soit par le remplissage des enveloppes de gélatine avec un mélange :
 - . de poudre microencapsulée
 - . de grains enrobés
 - . de comprimés enrobés
 - . d'une autre gélule de taille plus petite.

Le nombre des combinaisons possible est important et peut être illustré par le schéma suivant (96) (Fig. VI)

Combinaisons possibles lors du remplissage des capsules de gélatine dure avec des préparations médicamenteuses



De plus nous avons trouvé dans la littérature quelques brevets (1) (72) (84) qui proposent de retarder la libération du principe actif contenu dans les gélules en ajoutant à la matrice un polymère hydrophile : c'est précisément l'étude du développement de ces "gélules à matrice hydrophile" qui a constitué le sujet de notre travail personnel.

3. LES METHODES D'ETUDE BIOPHARMACEUTIQUE DES FORMES GALENIQUES ORALES SOLIDES A ACTION PROGRAMMEE

Nous n'envisagerons pas dans ce chapitre les problèmes du contrôle galénique ; en effet celui-ci met en oeuvre les mêmes essais généraux que pour les formes pharmaceutiques correspondantes à action immédiate : pour les gélules et les comprimés par exemple il faudra faire l'étude de la dispersion des poids individuels, vérifier le titre en principe actif ... Dans ce dernier cas d'ailleurs la présence des excipients particuliers utilisés pour obtenir l'action programmée peut compliquer la technique de dosage du principe actif dans la forme pharmaceutique.

Nous insisterons plus particulièrement sur le contrôle biogalénique des médicaments à action programmée ; en effet ce contrôle prend une importance très particulière pour ce type de formes galéniques ; dans la majorité des cas, la teneur globale en principe actif de l'unité de prise est plus importante que dans la forme classique il faudra toujours s'assurer :

- que la libération du principe actif n'est pas trop rapide pour ne pas faire apparaître des effets secondaires ou toxiques,

- que la cession trop lente du principe actif n'entraîne pas un apport médicamenteux insuffisant réduisant l'effet pharmacologique.

../..

D'une façon théorique on peut dire que le contrôle biogalénique a pour but de garantir que le principe actif ingéré par le malade avec la forme pharmaceutique est entièrement mis à la disposition de l'organisme pendant un temps donné au cours duquel une concentration donnée doit être maintenue au niveau du site d'action.

La plupart des essais mis en oeuvre visent deux objectifs :

- contribuer au développement des recherches galéniques pour préparer la forme pharmaceutique conduisant à la programmation d'action souhaitée
- assurer le contrôle des lots de fabrication.

Les essais effectués sont de deux types :

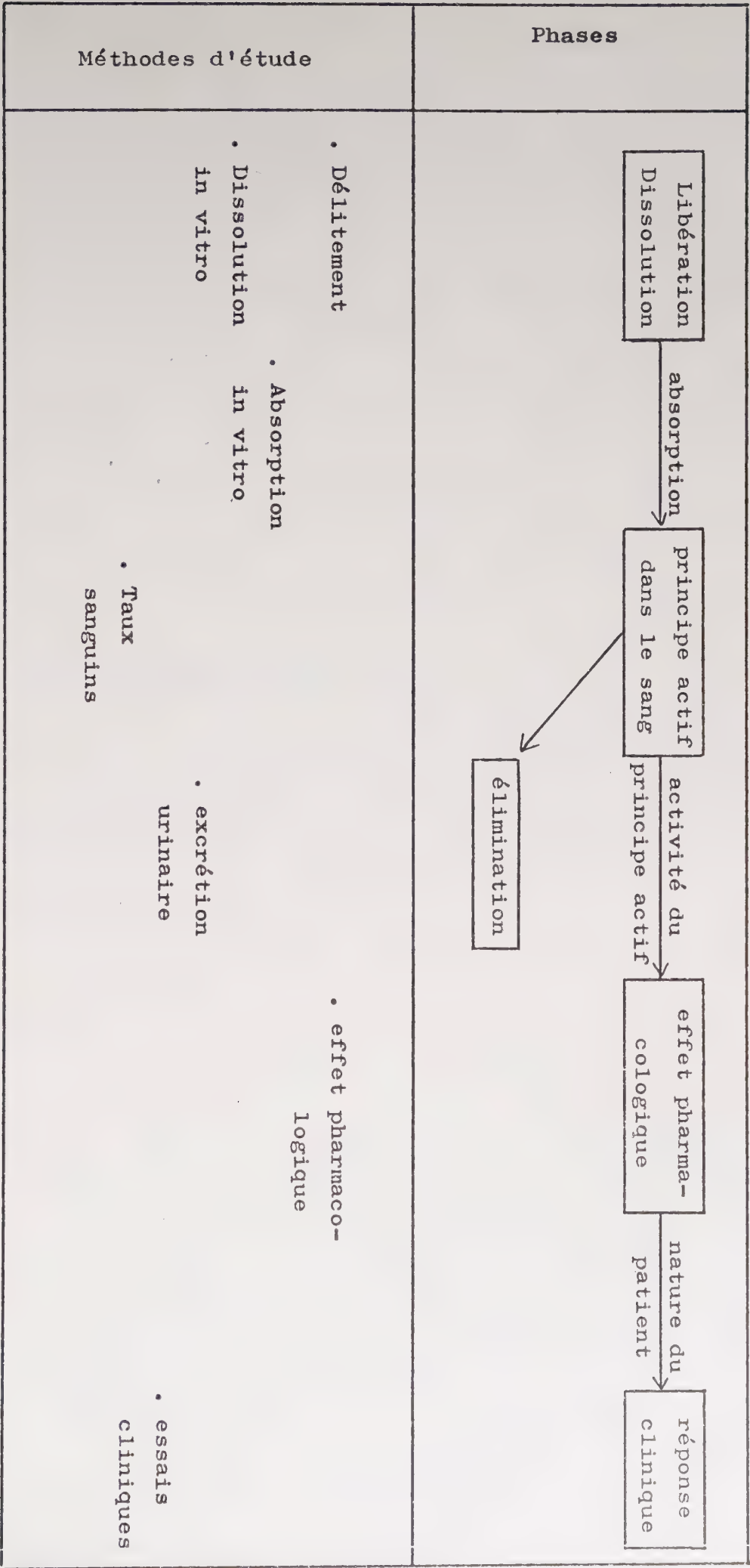
- essais in vitro
- essais in vivo

Ces deux méthodologies sont complémentaires et s'appliquent à un moment donné de la vie du principe actif pendant la phase biologique (figure VII), ce sont :

- les tests de délitement, dissolution et absorption in vitro.
- l'étude des taux sanguins du principe actif
- l'étude de l'excrétion urinaire du principe actif
- les études pharmacologiques ou cliniques.

Chacun des phénomènes ainsi analysés peuvent être quantifiés avec plus ou moins de précision pour fournir des paramètres qui permettent de guider la formulation.

Figure VII : Sort du principe actif dans l'organisme : niveaux où peut être pratiqué un contrôle biopharmaceutique (10)



Le tableau VIII présente une analyse comparative des différentes méthodes du point de vue :

- de leur précision et de leur reproductibilité
- de leur sensibilité pour différencier les propriétés de deux formes galéniques
- de leur facilité de mise en oeuvre , de leur coût, et des contraintes imposées éventuellement au malade.

Arbitrairement nous étudierons d'abord les essais *in vivo*, ensuite les tests mis en oeuvre *in vitro*.

3.1. Essais in vivo

Ces essais *in vivo* sont indispensables : il faut toujours vérifier que la forme à action programmée mise au point permet une action du principe actif pendant le temps souhaité. Ils peuvent être réalisés :

- sur l'animal.
- sur l'homme.

Les techniques utilisées sont :

- . l'étude de l'effet thérapeutique
- . des études radiographiques après administration d'une forme pharmaceutique où le principe actif a été remplacé par un produit radio opaque (sulfate de baryum par exemple), elles permettent de suivre le cheminement de la forme galénique dans le tube digestif ; dans le cas d'une préparation qui ne doit pas se déliter, elles sont utiles pour vérifier que la forme galénique reste intacte après ingestion.

Figure VIII : Comparaison des méthodes d'étude biopharmaceutiques des formes galéniques orales à action prolongée (10)

Méthode	Précision Reproductibilité	Confort pour le patient	Qualité de l'estimation obtenue
Test de délitement	+++	++++	+
Test de dissolution	+++	++++	++
Test d'absorption	+++	++++	++
Taux sanguins	++	-	+++
Excrétion urinaire	++	+	+++
Effet pharmacologique	+	$\frac{+}{-}$	+++
Effet clinique	-	-	++++

. mais le plus souvent on met en application les données pharmacocinétiques qui permettent de juger la valeur de la préparation choisie en terme de biodisponibilité (cf. chapitre 1.) qui comme nous l'avons dit évalue :

- le montant de principe actif qui atteint l'organisme.
- la vitesse à laquelle il l'atteint.

Pour obtenir ces renseignements nous pouvons soit étudier les taux sanguins de principe actif en fonction du temps, soit étudier l'excrétion urinaire du principe actif, dans le cas où celui-ci ou ses métabolites sont éliminés inchangés principalement par cette voie.

Dans le cas des taux sanguins les paramètres à déterminer seront :

- l'aire sous la courbe des taux sanguins en fonction du temps (AUC)
- la concentration sanguine maximum atteinte (Cmax)
- le temps au bout duquel cette concentration sanguine Cmax est atteinte (tmax)
- on peut également mesurer le temps pendant lequel une concentration égale à la moitié de Cmax est maintenue.

Dans le cas des taux urinaires les paramètres correspondants sont :

- la quantité totale de principe actif retrouvée dans les urines (Q_u^∞)

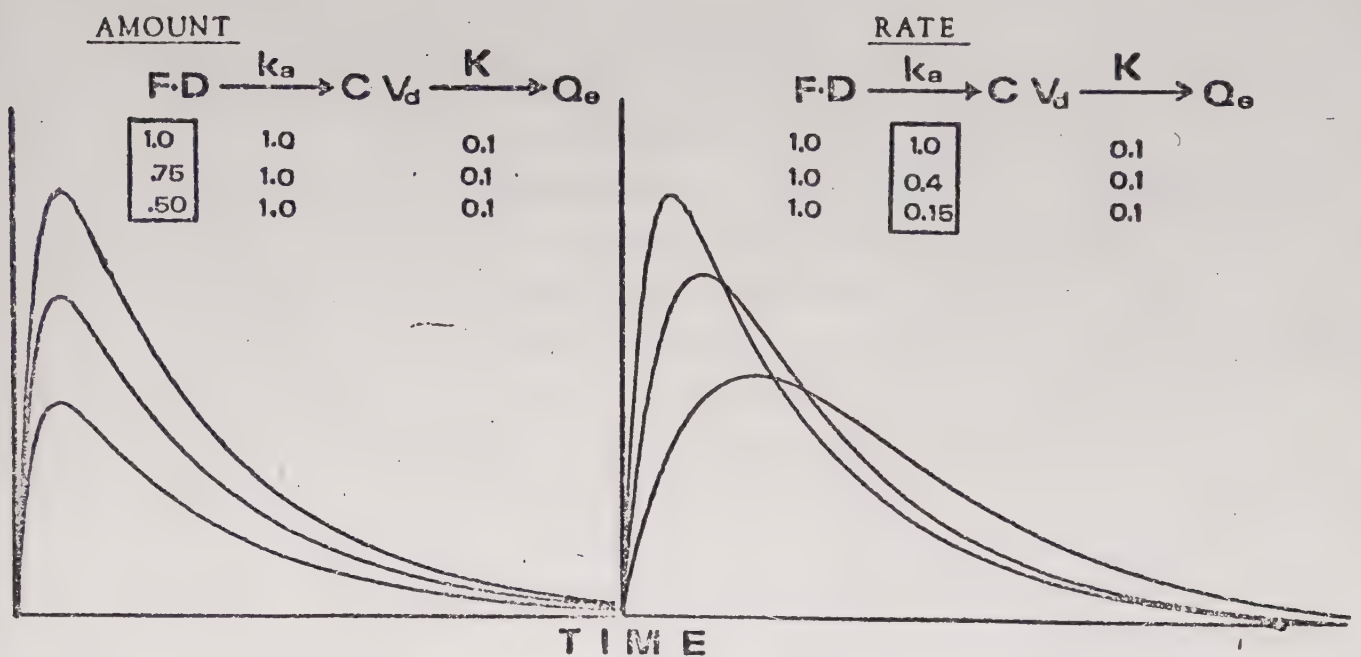
- la concentration urinaire maximum $\left(\frac{dQ_u}{dt}\right)_{\max}$ lorsqu'on exprime l'excrétion urinaire en mg/h en fonction du temps (ce qui permet d'obtenir une courbe similaire à la courbe de taux sanguins)
- le temps $t_{\max}$ au bout duquel $\left(\frac{dQ_u}{dt}\right)_{\max}$ est atteint.

La figure IX montre les modifications que subissent ces paramètres lorsque la disponibilité biologique du principe actif varie.

Au niveau du contrôle in vivo ce type de données peut suffire pour comparer une forme qu'on espère à action programmée avec une forme à action immédiate de référence. Cependant dans certains cas où le modèle de distribution du principe actif est parfaitement connu, une étude pharmacocinétique plus développée peut être entreprise (calcul des constantes de vitesse d'absorption, d'élimination par exemple).

../..

Figure IX : Paramètres permettant de mesurer une variation de la biodisponibilité (10)



Paramètre		Biodisponibilité	
sang	urine	Si la quantité absorbée diminue	Si la vitesse d'absorption diminue
AUC	Q_u^∞	diminue	ne varie pas
Cmax	$\left(\frac{dQ_u}{dt}\right)_{\max}$	diminue	diminue
tmax	tmax	ne varie pas	diminue

3.2. Les méthodes d'étude in vitro

La mise en oeuvre des essais in vivo bien qu'absolument indispensable ne peut être faite systématiquement car elle est souvent délicate et coûteuse ; c'est pourquoi les chercheurs se sont efforcé de développer des modèles de simulation in vitro des processus de libération et d'absorption des principes actifs afin de réaliser des essais préliminaires dans de meilleures conditions de standardisation, de reproductibilité et de coût. Cet emploi de "test in vitro" a été très controversé ces derniers temps ; nous pensons que ceci est dû au fait que les promoteurs de ces tests attendaient de leur montage une véritable prévision in vitro des phénomènes qui se produisent in vivo. Or ceci n'est pas envisageable car le corps humain est le siège de processus nombreux et interdépendants trop difficile pour l'instant à reproduire exactement in vitro.

Il faut donc voir dans ces essais in vitro un moyen de réaliser :

- les études préliminaires de mise au point galénique : évaluation de l'influence des excipients, du mode de fabrication sur la biodisponibilité du principe actif.
- les études de stabilité biopharmaceutique
- les contrôles de fabrication.

Toutes ces mesures sont en effet à pratiquer en trop grand nombre et ne peuvent être faites in vivo.

La confiance que l'on peut accorder à l'essai in vitro sera justifiée par la vérification obligatoire de la concordance des résultats obtenus avec les mesures in vivo ; c'est le problème difficile de la corrélation des essais in vitro-in vivo (143) (144).

Les méthodes d'étude in vitro de la biodisponibilité n'étaient représentées autrefois pour les formes sèches (et le sont encore dans la plupart des pharmacopées) que par la détermination du temps de délitement ; or il suffit de se rapporter au paragraphe rappelant la constitution des formes retard sèches pour voir que de par leur conception, certaines formes ne se délitent pas mais libèrent bien cependant leur principe actif ; c'est ce qui explique le développement de tests dits de dissolution in vitro applicables aussi d'ailleurs aux formes à action immédiate ; les tests de dissolution ont eux-mêmes été perfectionnés pour aboutir à des dispositifs permettant de mesurer simultanément in vitro le résultat de la libération et de l'absorption du principe actif : tests d'absorption in vitro (cf. paragraphe 3.2.2)

3.2.1. Les tests de dissolution

Comme le rappelle l'adage bien connu (même avant le développement de la biogalénique) "corpora non agunt nisi soluta" aucun processus de résorption n'est possible si le principe actif n'est pas en solution dans les liquides du tube digestif (cf schéma page 5) ; c'est une condition nécessaire à l'établissement du processus de diffusion passive à travers les membranes lipoïdiques de la barrière gastro-intestinale qui constitue le principal mécanisme de l'absorption des molécules médicamenteuses . Les modèles dits d'étude de la vitesse de dissolution du principe actif à partir des formes galéniques sont des montages qui permettent de mesurer en fonction du temps la quantité de principe actif en solution disponible pour l'absorption ; on mesure donc le résultat de tous les phénomènes qui se sont passés avant : (délitement et dissolution).

Après avoir rappelé les lois qui régissent la dissolution du principe actif, nous exposerons le principe d'un test de dissolution, nous donnerons une classification des différentes méthodes et quelques exemples d'appareillages.

3.2.1.1. Le phénomène de dissolution (143)

Au niveau de la surface de contact entre la particule solide et le liquide se produit la dissolution du principe actif, c'est-à-dire que les molécules du principe actif ou soluté se mélangent intimement avec celles du liquide ou solvant pour donner naissance à une phase homogène de composition définie par la concentration du soluté dans le solvant.

On peut schématiser le phénomène ainsi : (143)

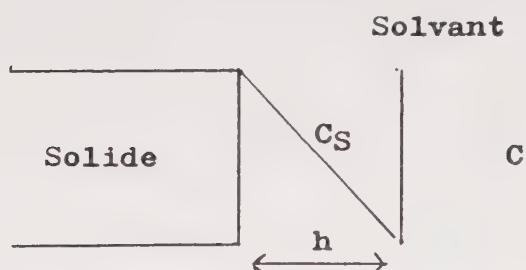


Figure X

Il se forme à la surface du solide une mince couche de solution saturée (C_s) d'épaisseur h à partir de laquelle le principe actif diffuse vers le reste de la solution de concentration C .

../..

La vitesse de ce phénomène a été évaluée par NOYES et WHITNEY :

$$\frac{dC}{dt} = K S (C_s - C) \quad [1]$$

où dC/dt est la vitesse de dissolution

C_s la solubilité du principe actif (exprimée par la concentration d'une solution saturée)

C la concentration du principe actif au temps t

S la surface de contact entre le solvant et le solide non dissous

K la constante de vitesse de dissolution.

NERNST et BRUNNER ont introduit dans cette équation 1 le phénomène de diffusion :

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D}{h} S (C_s - C) \quad [2]$$

où dW/dt est la vitesse de dissolution exprimée en poids par unité de temps

D est le coefficient de diffusion du soluté dans le solvant

h l'épaisseur de la couche saturée

Nous avons l'égalité suivante entre les deux modes l'expression de la vitesse de dissolution des équations [1] et [2]

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dW}{dt} \times \frac{1}{V} \quad [3]$$

où V est le volume du milieu de dissolution.

L'équation [2] devient donc :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{hV} S (C_s - C) \quad [4]$$

La comparaison des égalités [1] et [4] nous permet de déduire :

$$K = \frac{D}{hV}$$

La constante de vitesse de dissolution dépend donc :

- du coefficient de diffusion du principe actif
- de l'épaisseur de la couche saturée
- du volume de liquide dans lequel se fait la dissolution.

On peut simplifier l'équation [1] , car dans l'organisme dès que le principe actif est en solution, il est absorbé ; la concentration C est donc négligeable devant C_s ; [1] devient :

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot S \cdot C_s$$

../..

3.2.1.2. Principe du test de dissolution :

La forme galénique est placée dans un montage destiné à reproduire le système digestif humain. La lumière et les parois du tube digestif sont représentés par un récipient thermostaté qui contient un milieu d'épreuve aqueux figurant les sucs digestifs ; un dispositif d'agitation convenable est adapté.

En fonction du temps l'opérateur fait des prélèvements dans le liquide de dissolution et la concentration en principe actif dissous est déterminé par une méthode de dosage appropriée.

Le choix du matériel à utiliser doit être fait en tenant compte : (22)(88)

- des problèmes financiers
- de la complexité et des difficultés que posent la réalisation du montage
- de la reproductibilité des résultats obtenus
- de la souplesse d'utilisation (possibilité de régler l'agitation, changement aisé de milieux, analyse des diverses formes solides)
- de la complexité des manipulations
- de la possibilité d'automatiser le changement des milieux, les prélèvements et le dosage du principe actif.

Ce qui nous paraît compter le plus ce n'est pas de reproduire fidèlement les conditions physiologiques, ce qui semble illusoire, mais plutôt de pouvoir disposer d'un appareillage standardisé conduisant à des mesures reproductibles.

Etudions donc les facteurs à prendre en compte lors de la mise au point d'un appareillage.

3.2.1.3. Facteurs à prendre en compte lors de la mise au point d'un test de dissolution in vitro :

Les montages réalisés doivent dans la mesure du possible reproduire de la manière la plus simple les conditions physiologiques rencontrées dans le tractus gastro-intestinal ; le tableau XI rappelle quelles sont les conditions physiologiques à reproduire ; cependant ce souci "d'authenticité" ne doit pas nuire à la standardisation de l'appareillage nécessaire à l'obtention de mesures reproductibles.

../..

Tableau XI : Facteurs physiologiques qui agissent sur la dissolution du principe actif dans le tube digestif ; d'après STRICKER (131)

Facteurs	Estomac	Intestin grêle
. <u>Propriétés des sucs digestifs</u> :		
pH	1 à 3	5 à 8
volume en ml	50 à 250	25 à 125
tension superficielle en DIN/cm	35 à 50	32 à 45
viscosité en cp	0,8 à 2,5	0,7 à 1,2
abaissement cryoscopique en °C	0,3 à 0,8	0,62
densité	1,01	1,01
pourcentage d'eau	98	98
composition		
. <u>Vitesse du transit en heures</u>		
solutions (100 ml)	0,2	3 à 5
petites particules	0,5	4 à 6
grosses particules	2 à 3	
. <u>Agitation</u>		

.../...

3.2.1.3. 1. Influence de la température : (82)

La température doit être fixée à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ à l'aide d'un dispositif thermostatique approprié.

La stabilité de la température est très importante puisque la solubilité du principe actif et son coefficient de diffusion en dépendent.

3.2.1.3. 2. Forme du récipient

Les formes les plus diverses ont été données aux récipients ; certains auteurs ont même prévu un récipient d'aspect rappelant celui de l'intestin (86).

Le choix du récipient est surtout lié au mode d'agitation : il faut éviter les angles morts pour favoriser l'homogénéisation.

Un dispositif de thermostatisation doit pouvoir lui être facilement adapté.

../..

3.2.1.3. 3. Influence de l'agitation

L'agitation a un triple rôle :

- elle doit produire des mouvements liquidiens analogues à ceux que la forme galénique rencontrera dans le tube digestif.

- elle doit permettre d'homogénéiser la composition et la température du milieu d'épreuve.

- elle conditionne la vitesse de dissolution du principe actif.

En ce qui concerne la reproduction des mouvements péristaltiques du tube digestif il est difficile de choisir une certaine agitation ; plusieurs auteurs pensent que l'intensité de ces mouvements est plutôt faible (86) (131) ; de plus elle est sujette à de nombreuses variations suivant l'individu et son état émotionnel, suivant le niveau du tractus digestif. (86).

La connaissance précise de l'agitation est surtout très importante car elle favorise le transfert de matière entre la forme galénique et le milieu de dissolution ; cette influence résulte du fait que l'épaisseur h du film saturé au contact du solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation ; si on se reporte à l'équation [2] page 37 , on constate bien que si h diminue la vitesse de dissolution augmente.

../..

Ces conditions d'agitation sont évaluées par un paramètre adimensionnel appelé nombre de REYNOLDS (83) (85) (86) et symbolisé Re ; ce paramètre décrit la nature de l'écoulement d'un liquide dans un tube de diamètre donné ; il dépend de la vitesse d'écoulement, du diamètre du tube et de la viscosité cinématique du liquide.

Le nombre de REYNOLDS peut être utilisé pour décrire les conditions d'agitation dans tous les types d'appareils à dissolution (66) :

- si Re est supérieur à 2000 , l'écoulement est turbulent.

- si Re est inférieur à 2000 , l'écoulement est laminaire, c'est-à-dire que le liquide avance en couches séparées, superposées à une vitesse identique (86) ; c'est en écoulement laminaire que les résultats de dissolution les plus fiables sont obtenus (66) : ceci explique la faveur des appareils dits à colonne qui permettent assez facilement d'obtenir un flux laminaire.

L'agitation peut être :

- . une agitation de la forme pharmaceutique placée dans une nacelle, mais les chocs du solide sur la nacelle risquent d'entraîner des erreurs en facilitant le délitement.

- . agitation du récipient : celui-ci est alors fixé sur un axe horizontal qui lui imprime des mouvements de rotation ou d'oscillation.

- . agitation du milieu d'épreuve :

- soit mécaniquement avec des agitateurs à barreau magnétique, pales, turbine, ancre ou hélice marine.

- soit le milieu est son propre vecteur de mouvement par création d'une circulation continue à l'aide d'une pompe. (89)

3.1.1.3. 4. Influence du volume du milieu de dissolution :

L'examen de l'équation [4] page 38 souligne l'importance que joue ce volume :

- il doit d'une part rester parfaitement constant car il détermine la constante de vitesse de dissolution.

- d'autre part il intervient sur le gradient de concentration ($C_s - C$) ; plus le volume est grand plus C est faible et plus la vitesse de dissolution est rapide.

Dans le paragraphe 3.2.1.5. ci-après, nous présenterons un exemple de l'importance du volume du milieu d'épreuve.

3.1.1.3. 5. Composition du milieu de dissolution :

Très souvent le solvant utilisé est l'eau distillée.

Si on désire reproduire mieux les conditions physiologiques il est préférable d'utiliser des milieux aqueux rappelant la composition des sucs digestifs en ce qui concernent :

- leur pH
- leur viscosité
- leur force ionique
- la présence d'enzymes.

De nombreuses formules de milieux gastriques ou intestinaux artificiels ont été proposées, nous donnons ci-dessous à titre d'exemple la composition des milieux sans enzymes de l'U.S.P.XIX (110) :

Milieux de l'U.S.PHARMACOPEE

Milieu gastrique

NaCl	2 g
Pepsine	3,2 g
HCl	7 ml
Eau q.s.p.	1 litre

le pH est aux environs de 1,2

Milieu intestinal

$\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$	6,8 g
NaOH 0,2 N	190 ml
Pancréatine	10 g
Eau	250 ml
NaOH 0,2 q.s.p.	pH 7,5 $\pm$ 0,1
Eau q.s.p.	1 litre

le pH est à 7,5 $\pm$ 0,1

Les variations de pH dues à la progression dans le tractus digestif peuvent être simulées par un mélange en proportions variables des deux milieux de base.

../..

3.2.1.4. Classification des méthodes :

(131)

Elles peuvent être classées suivant différents critères : mode d'agitation, forme du récipient ... Cependant la classification la plus usitée répartit ces méthodes en deux groupes :

- mise en oeuvre d'un système clos à un compartiment ; dans ce cas, le même volume de milieu d'épreuve est utilisé durant tout le test ; la méthode est alors dite "NON SINK" (de l'anglais "to sink" : diminuer) ; en effet si on néglige les variations dues aux prélèvements la masse totale de principe actif (placée au départ dans le récipient de dissolution) reste constante : elle ne diminue pas ; en conséquence au fur et à mesure de la dissolution du solide sa concentration C dans le milieu augmente et le gradient de concentration ($C_s - C$) diminue entraînant ainsi un ralentissement de la vitesse de dissolution (équation de NOYES et WITHNEY).

Pour pallier cet inconvénient il suffit de prévoir un volume de milieu d'épreuve plus important (900 ml par exemple dans la méthode de l'U.S.P. XIX) (110) ; les conditions physiologiques sont alors moins bien respectées puisque en général l'estomac ne contient pas plus de 250 ml de liquide ; mais le moment où C ne devient plus négligeable par rapport à C_s est ainsi retardé et les mesures de dissolution toujours réalisées dans les mêmes conditions de gradient de concentration que dans le tube digestif.

- méthodes avec mise en oeuvre de cellules traversées par un flux continu de milieu d'épreuve ;

../..

dans ce cas le récipient de dissolution a un volume beaucoup plus réduit (50 ml environ), mais comme son contenu est constamment renouvelé la concentration C reste toujours négligeable devant C_s . Les tests de ce type sont dits "SINK": en effet puisque le solvant est renouvelé dans la cellule de dissolution, la masse totale de principe actif placée au départ dans la cellule diminue en fonction du temps.

Nous devons toutefois remarquer (ce qui apparaîtra lors de la description de quelques montages) que cette différenciation en méthodes "SINK" et "NON SINK" caractérise plutôt la façon d'opérer avec les différents appareils de dissolution.

Dans beaucoup de cas, il est possible en effet de prévoir un dispositif d'automatisation de la circulation du milieu de dissolution (figure XII) ; la même méthode sera :

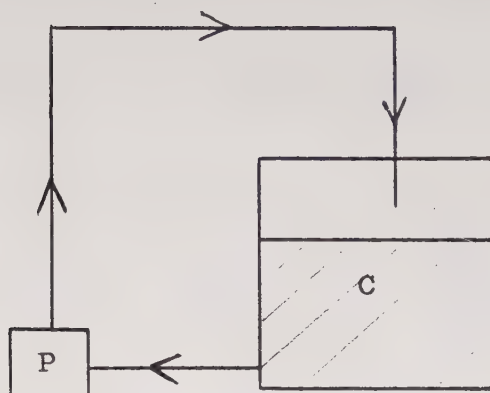
- "NON SINK" si la circulation se fait en circuit fermé

- "SINK" si la circulation se fait en circuit ouvert.

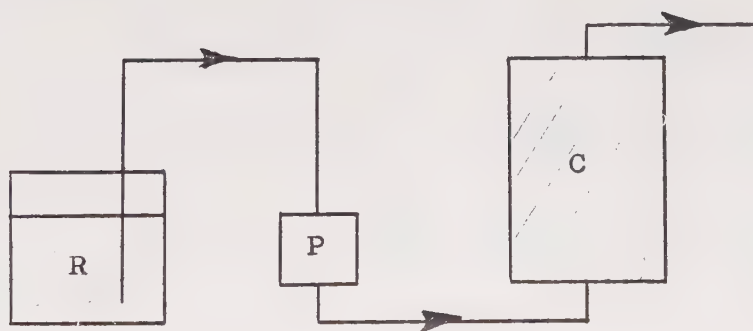
../..

Figure XII : Principe d'une circulation automatique du milieu d'épreuve dans un test de dissolution in vitro

Cas 1 : conditions NON SINK (circuit fermé)



Cas 2 : conditions SINK (circuit ouvert)



C : cellule de dissolution

P : pompe

R : réservoir de solvant

→ : sens de circulation du solvant

3.2.1.5. Expression et interprétation des résultats d'un test de dissolution in vitro :

Pour connaître la masse de principe actif libérée on dose celui-ci à des intervalles de temps déterminés :

- soit dans une partie aliquote du milieu de dissolution
- soit dans la forme pharmaceutique non dissoute.

Dans le cas d'une forme à action programmée ces dosages s'échelonnent sur 6 à 8 heures, ce qui correspond au temps moyen de séjour de la forme galénique au niveau des sites de résorption du tube digestif (131) (86).

Les résultats sont souvent donnés sous forme d'une courbe de dissolution ; cette courbe est tracée en abscisse le temps et en ordonnée la quantité de principe actif dissous exprimée en pourcentage de la dose contenue dans la prise d'essai (figure XIII).

Ces courbes permettent de déterminer :

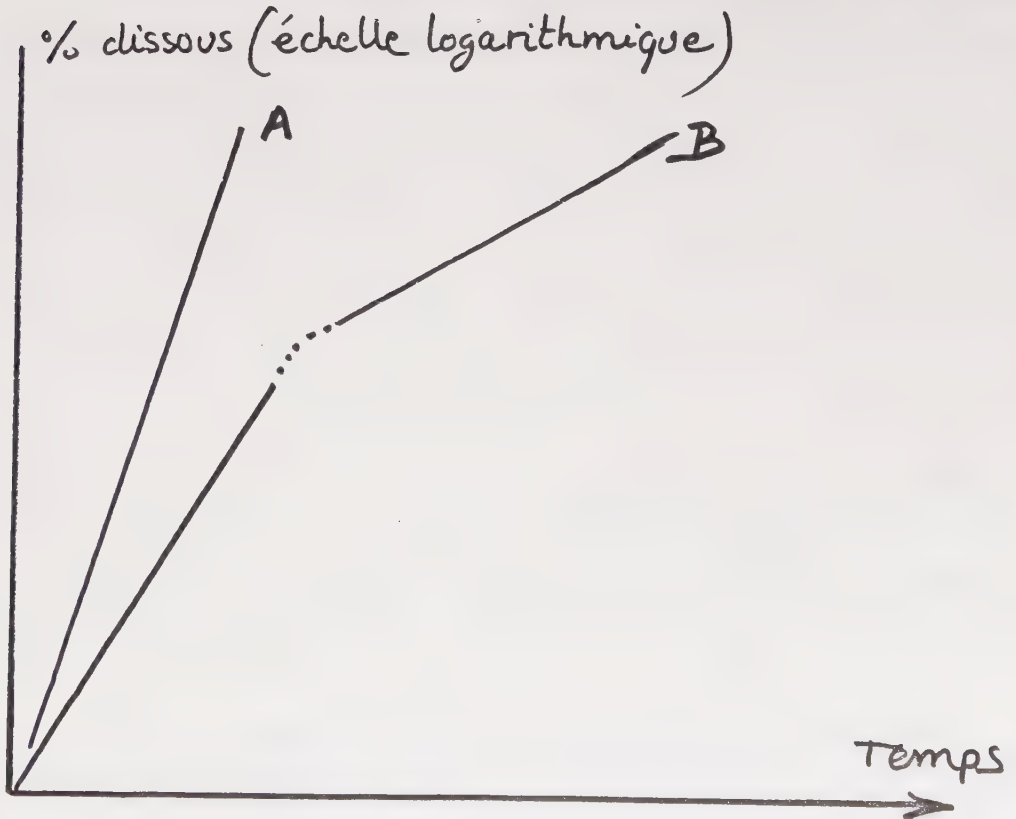
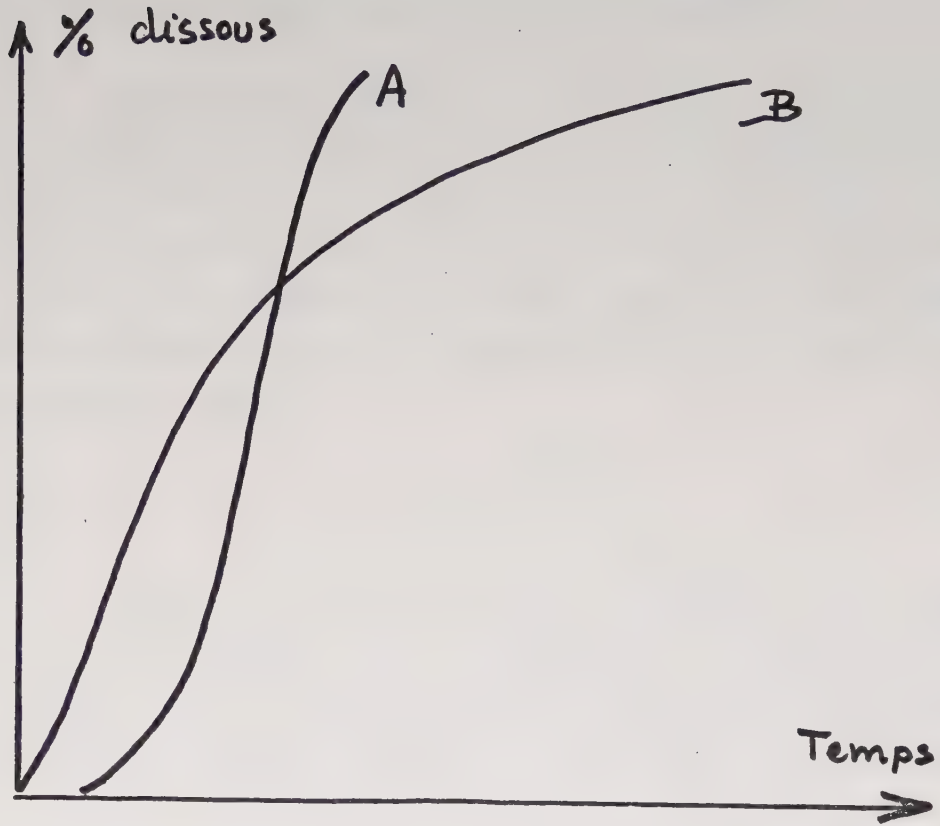
- la vitesse de dissolution du principe actif
- le temps au bout duquel la moitié de la dose a été libérée.

Une interprétation mathématique plus approfondie des résultats peut se faire en appliquant des calculs analogues à ceux de la pharmacocinétique (58) (141).

Si on construit la courbe de dissolution en coordonnées semi logarithmiques (figure XIII) on peut :

- vérifier si l'ordre de la réaction de libération du principe actif est égal à un ; dans ce cas la courbe de dissolution est une droite.

Figure XIII : Expression des résultats d'un test de dissolution



- évaluer la constante de vitesse de libération K définie dans l'équation de NOYES et WHITNEY.

WAGNER (141) signale que bien que la cinétique soit d'ordre 1, la pente de la courbe de dissolution peut changer à partir d'un certain temps ; on obtient donc deux équations de vitesse et deux constantes de vitesse ; ce point d'inflexion de la courbe pourrait correspondre à une modification de la structure du système de délivrance du principe actif.

o
o o

Cette définition du mode d'expression des résultats d'un test de dissolution nous permet de revenir sur une illustration de l'influence des conditions opératoires présentées par STRICKER (131) et schématisée sur la figure XIV.

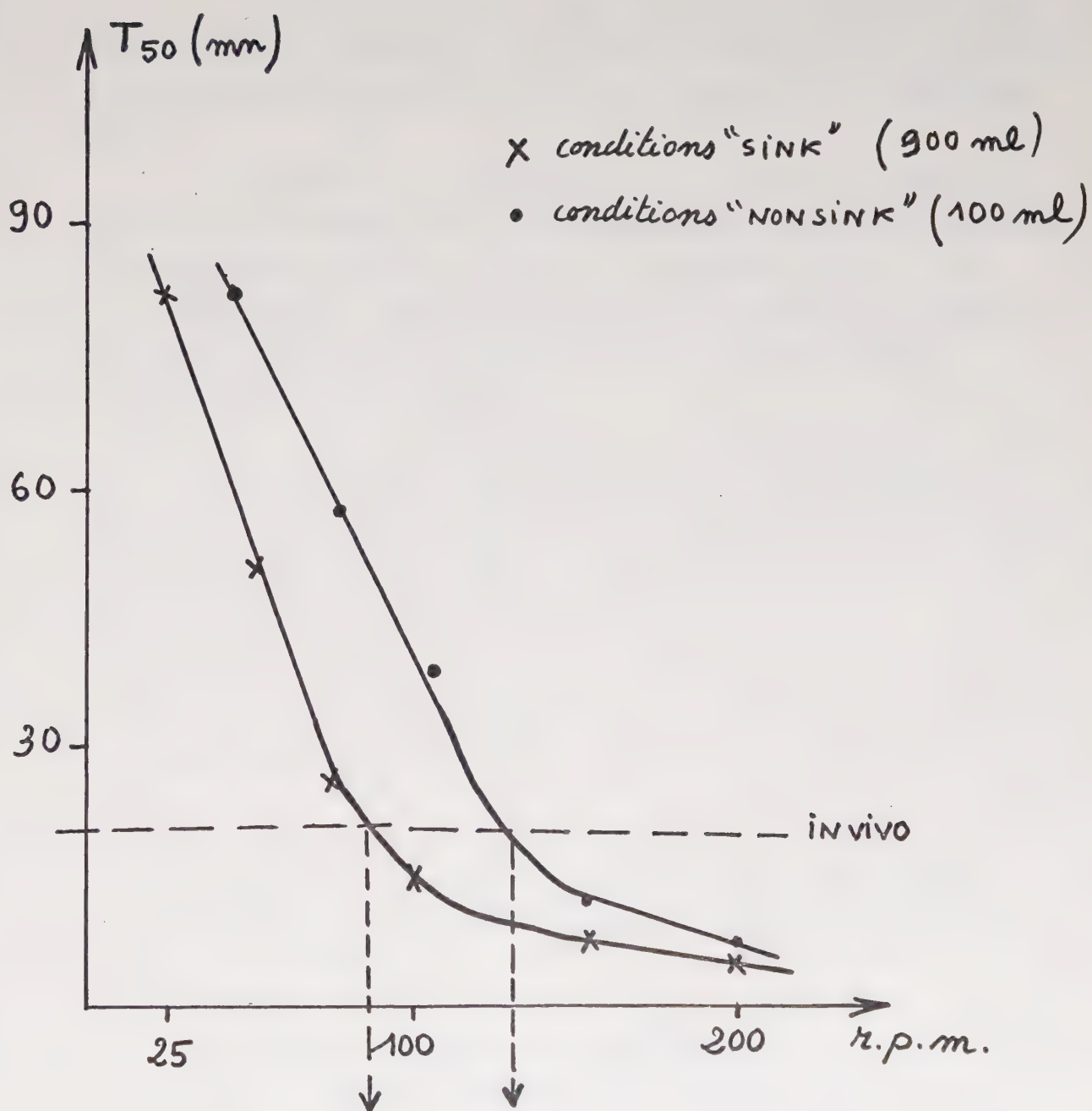
L'auteur a soumis des formes galéniques d'un principe actif donné provenant d'un même lot de fabrication à une série de tests de dissolution ; le montage reste toujours le même dans toutes les expériences ; par contre dans une première série d'essais le volume de milieu est réduit (conditions NON SINK) dans l'autre série d'essais il est important (conditions SINK). Pour chacun des deux volumes on pratique plusieurs tests de dissolution en faisant varier la vitesse d'agitation.

Les résultats obtenus permettent de construire pour chaque série d'essai une courbe qui donne le temps au bout duquel la moitié du principe actif est dissous (T_{50}) en fonction de la vitesse de rotation.

Si on trace une droite parallèle à l'axe des abscisses à la hauteur de la valeur du T_{50} obtenu in vivo, celle-ci coupe chaque courbe pour donner respectivement deux valeurs différentes de la vitesse d'agitation.

.../...

Figure XIV : Influence de l'agitation et du volume de solvant sur la dissolution (131)



Cette expérience montre bien l'interaction des conditions opératoires sur la valeur des résultats obtenus. Dans ce cas pour obtenir des résultats représentatifs de ce qui se produira in vivo il faudra changer la vitesse d'agitation chaque fois que le volume de milieu d'épreuve varie.

o

o o
La prudence dont il faut faire preuve dans l'interprétation des résultats d'un test de dissolution est encore bien soulignée par un autre exemple présenté par STRICKER (131).

La figure XV représente les profils de dissolution a et b obtenus avec deux formes galéniques d'un même principe actif traitées dans le même appareillage ; les deux courbes sont significativement différentes et suggèrent que chaque forme galénique aura un comportement biopharmaceutique différent.

En fait cette conclusion sera vraie ou fausse selon la nature du principe actif de la forme galénique. La figure présente les courbes d'absorption obtenues avec deux principes actifs E et F ; nous constatons que :

- dans le cas du principe actif E on retrouve pour l'absorption les différences notées pour la dissolution entre ses formes galéniques E_a et E_b .
- au contraire dans le cas du principe actif F les formes galéniques F_a et F_b donnent deux courbes d'absorption confondues ; elles ne sont donc pas différentes du point de vue biogalénique.

L'auteur explique cette différence par le fait que le principe actif E est assez vite absorbé alors que F l'est plus lentement ; en conséquence la vitesse de dissolution n'est facteur limitant de l'absorption que dans le cas de E ; dans le cas de F la pratique d'un test de dissolution in vitro a donc peu d'intérêt.

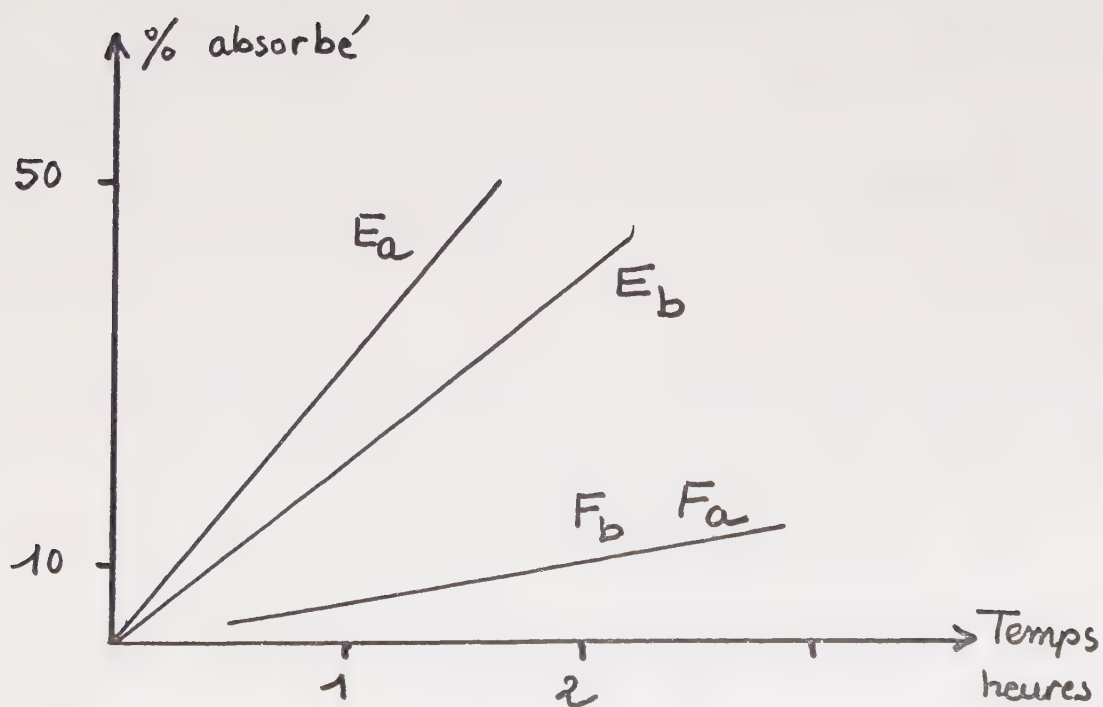
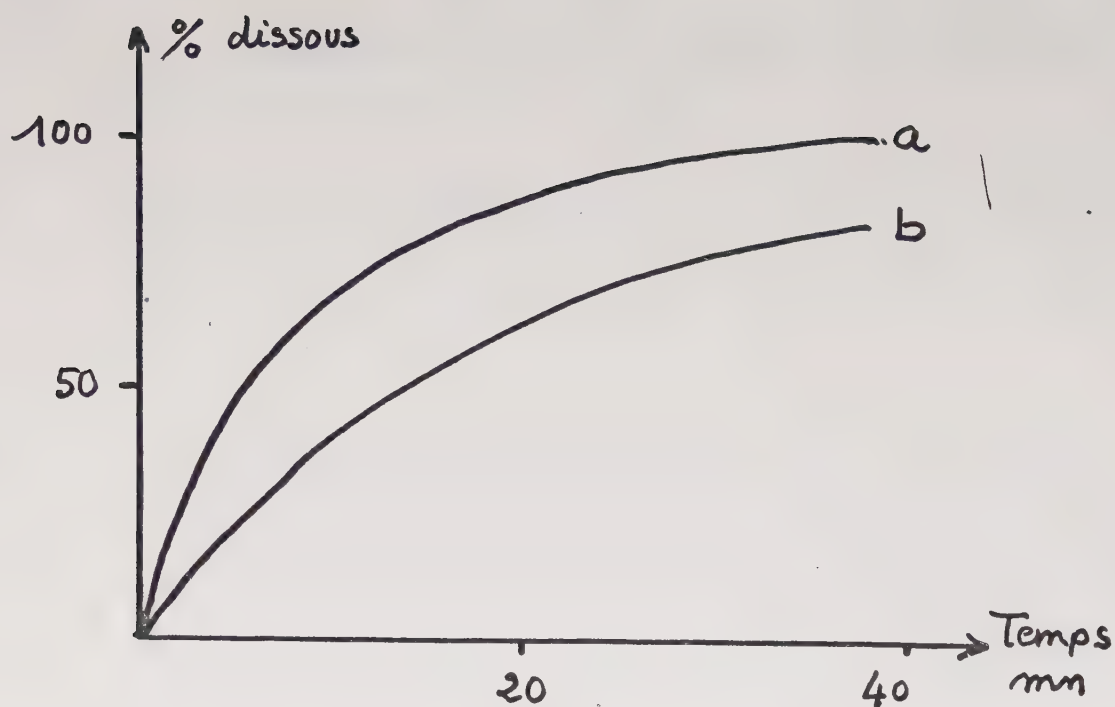
.../...

o

o

o

Figure XV : Comparaison des courbes de dissolution et d'absorption pour deux principes actifs E et F



Pour faciliter le choix d'une méthode de dissolution adaptée et une bonne exploitation des résultats, de nombreux auteurs ont essayé d'étudier les "corrélations" qui pouvaient être établies entre les résultats des essais in vitro et les mesures in vivo (52) (62) (141) (115). C'est un chapitre très vaste et complexe nous ne présentons ici que quelques conclusions.

Les types de corrélations qui ont été décrits peuvent être classés en : (115)

- corrélations pharmacologiques : elles sont basées soit sur un effet particulier, soit sur l'ampleur et la durée de la réponse pharmacologique, soit enfin sur l'efficacité thérapeutique.
- corrélations semi-quantitatives basées sur le taux sanguin ou l'excrétion urinaire ; elles ne fournissent que des informations limitées ; un exemple de ce type de corrélation est présenté à la figure XVI d'après DOELKER et coll. ; ces auteurs ont obtenu une corrélation entre le pourcentage d'Acide acétylsalicylique excrété après une heure et le pourcentage d'acide acétylsalicylique dissous après 10 mn ; la forme pharmaceutique testée est un comprimé, l'appareil de dissolution est l'appareil de POOLE (52).

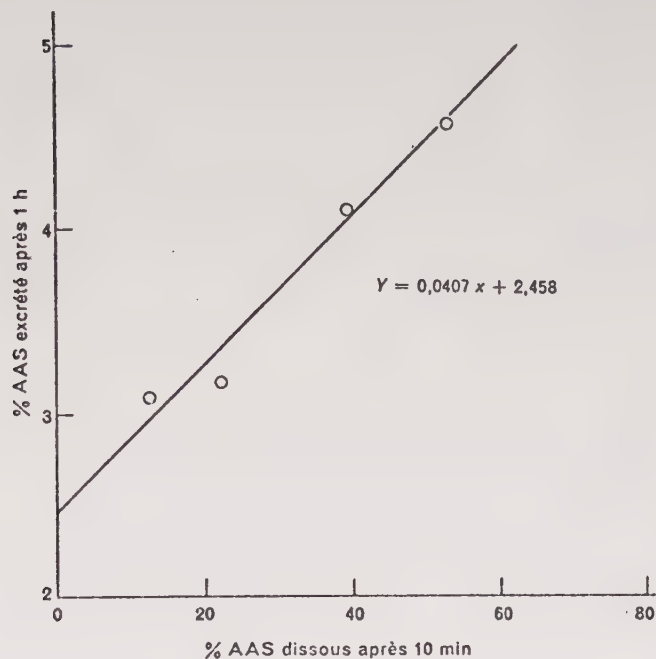
Le calcul mathématique des coefficients de régression permet de vérifier la linéarité constatée graphiquement.

- corrélations quantitatives reposant sur les cinétiques d'absorption ; une formule mathématique proposée par WAGNER (143) permet de transformer les teneurs plasmatiques (qui ne sont pas fonction que de l'absorption) en quantités absorbées en fonction du temps ; cette transposition n'est possible que si la distribution du principe actif est plus rapide que son élimination et si la constante d'élimination peut être déterminée.

Connaissant la quantité absorbée il faut alors trouver une relation linéaire entre elle et la dissolution (comparaison des T_{50} par exemple).

Figure XVI : Exemple de corrélation in vitro -
in vivo (115)

Corrélation entre % AAS excrété après 1 h et % AAS
dissous après 10 min
(ballon rond à trois cols de Poole , 50 t/min, sur gastrique)



3.2.1.6. Exemples d'appareillages utilisés

Il existe une très grande quantité d'appareillages pour déterminer la vitesse de dissolution in vitro d'un principe actif à partir d'une forme galénique. De nombreux articles de revues ont été publiés pour récapituler tout ou partie de ces procédés : (14') (19) (22) (37) (38) (49) (66) (69) (73) (74) (83) (86) (88) (143) ; il est donc hors de propos de tous les décrire dans cette introduction, c'est pourquoi nous nous contenterons de présenter ceux qui sont le plus utilisés.

3.2.1.6.1. Méthode des flacons tournants

Cette méthode appelée aussi appareil de SOUDER et ELLENBOGEN a été officiellement introduite dans le National Formulary XII et figure toujours au National Formulary XIV publié en 1975 (103).

L'appareil (figure XVII) est constitué par une tige horizontale sur laquelle sont fixés perpendiculairement des flacons à bouchons vissés de 90 ml contenant 60 ml de milieu de dissolution. La tige tourne autour de son axe à une vitesse qui varie de 10 à 60 tours par minute. La vitesse la plus souvent utilisée est de 40 tours par minute. L'ensemble du montage est immergé dans un bain thermostaté à 37°C .

Les formes galéniques solides sont mises en contact avec un liquide gastrique artificiel puis avec un milieu intestinal artificiel. A intervalles de temps déterminés le contenu des flacons est analysé.

Figure XVII : Méthode des flacons tournants

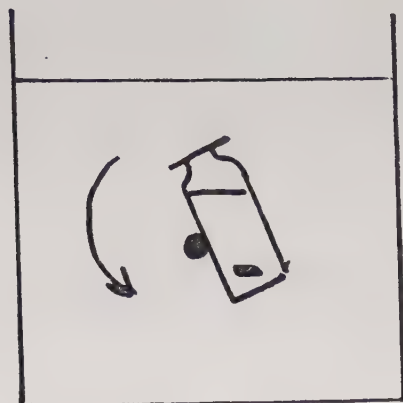
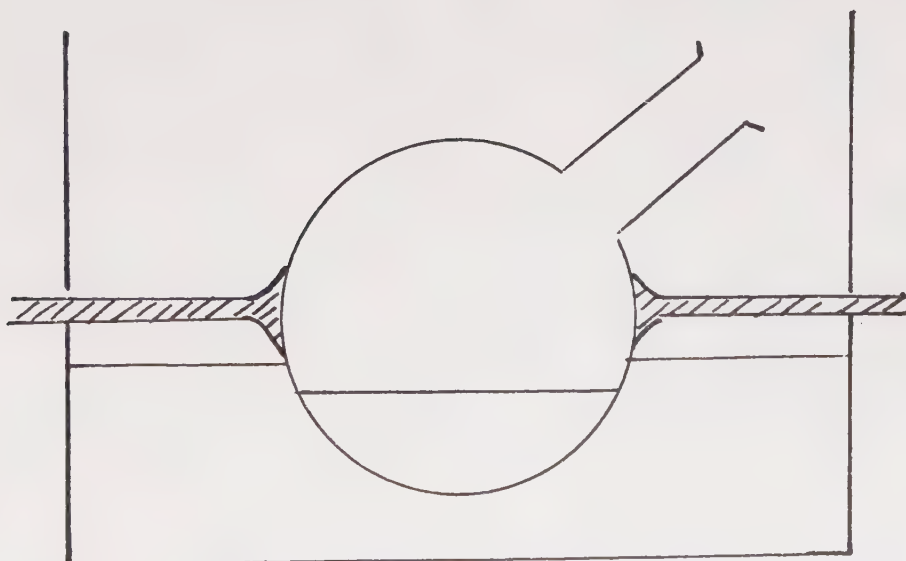


Figure XVIII : Méthode de GIBALDI et WEINTRAUD



C'est une méthode non SINK, à moins de remplacer la totalité du milieu d'épreuve lors de chaque prélèvement, ce qui paraît souhaitable vu le faible volume de chaque flacon.

La reproductibilité des essais serait bonne (88) et la méthode convient bien pour les contrôles de routine.

Son gros inconvénient est de se prêter très mal à l'automatisation.

3.2.1.6. 2 Méthode de GIBALDI et WEINTRAUB (145)

L'appareil schématisé sur la figure XVIII se compose d'un ballon à fond rond plongé dans un bain-marie thermostaté à 37°C. Le ballon est fixé de manière inclinée sur un axe horizontal ; cet axe est relié à un moteur qui lui imprime un mouvement de rotation. Un col est prévu sur le flanc du ballon pour introduire l'échantillon et le milieu, et pour permettre les prélèvements. Le volume du milieu de dissolution (en général 400 ml) et cette position latérale inclinée du col font, que lors de la rotation du ballon le milieu de dissolution n'entre pas en contact avec le col ; ceci évite la formation d'un dépôt de substance non dissoute à ce niveau ; un bouchon ferme le ballon pour éviter toute perte de milieu dans le bain-marie.

Une des grandes qualités de ce dispositif pourrait être le fait qu'on puisse trouver une bonne corrélation des résultats obtenus in vitro avec les résultats in vivo (62).

3.2.1.6. 3. Méthode du bécher :

Cette méthode (fig. XIX) a été proposée par LEVY (91). Un bécher de 400 ml contenant 250 ml de milieu de dissolution est placé dans un bain-marie thermostaté à 37°C . Un agitateur à 3 pales de 5 cm est immergé à une profondeur de 27 mm dans le bécher et centré avec précision ; le moteur entraînant l'axe de l'agitateur est réglé pour obtenir une vitesse de rotation de 60 tours par minute.

Cette méthode a été utilisée par de nombreux chercheurs qui ont obtenu une bonne correspondance avec les résultats in vivo, en particulier WAGNER (143).

Le grand avantage du procédé est évidemment d'être très simple et d'employer du matériel peu onéreux , mais les conditions d'agitation sont difficiles à définir ; des différences entre les résultats obtenus par différents auteurs ont été attribuées à la nature de l'agitateur, à la forme du récipient (73) et même à la position de la forme galénique dans le bécher.

Cette technique présente aussi la qualité de pouvoir très facilement s'automatiser (73) (fig. XX) ; Il suffit pour cela de prévoir une circulation du milieu de dissolution à l'aide d'une pompe ; si au lieu de monter une circulation en système clos comme le représente la figure, on prévoit un système ouvert, la méthode deviendra SINK.

Les études de dissolution où a été utilisé ce montage sont nombreuses (30) (73) (80) (129).

Figure XIX : Méthode du bécher

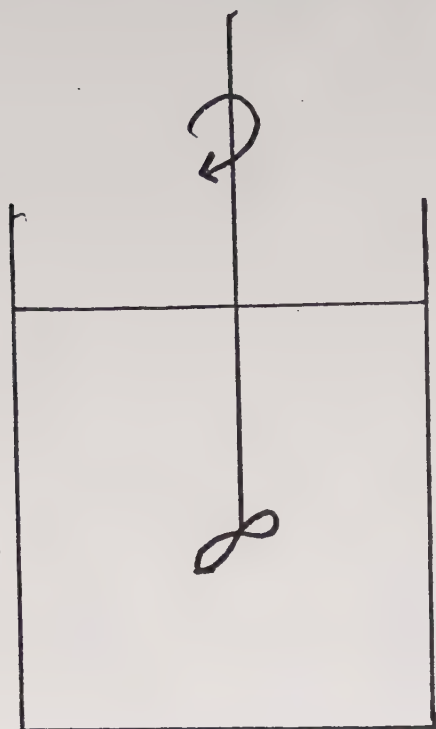
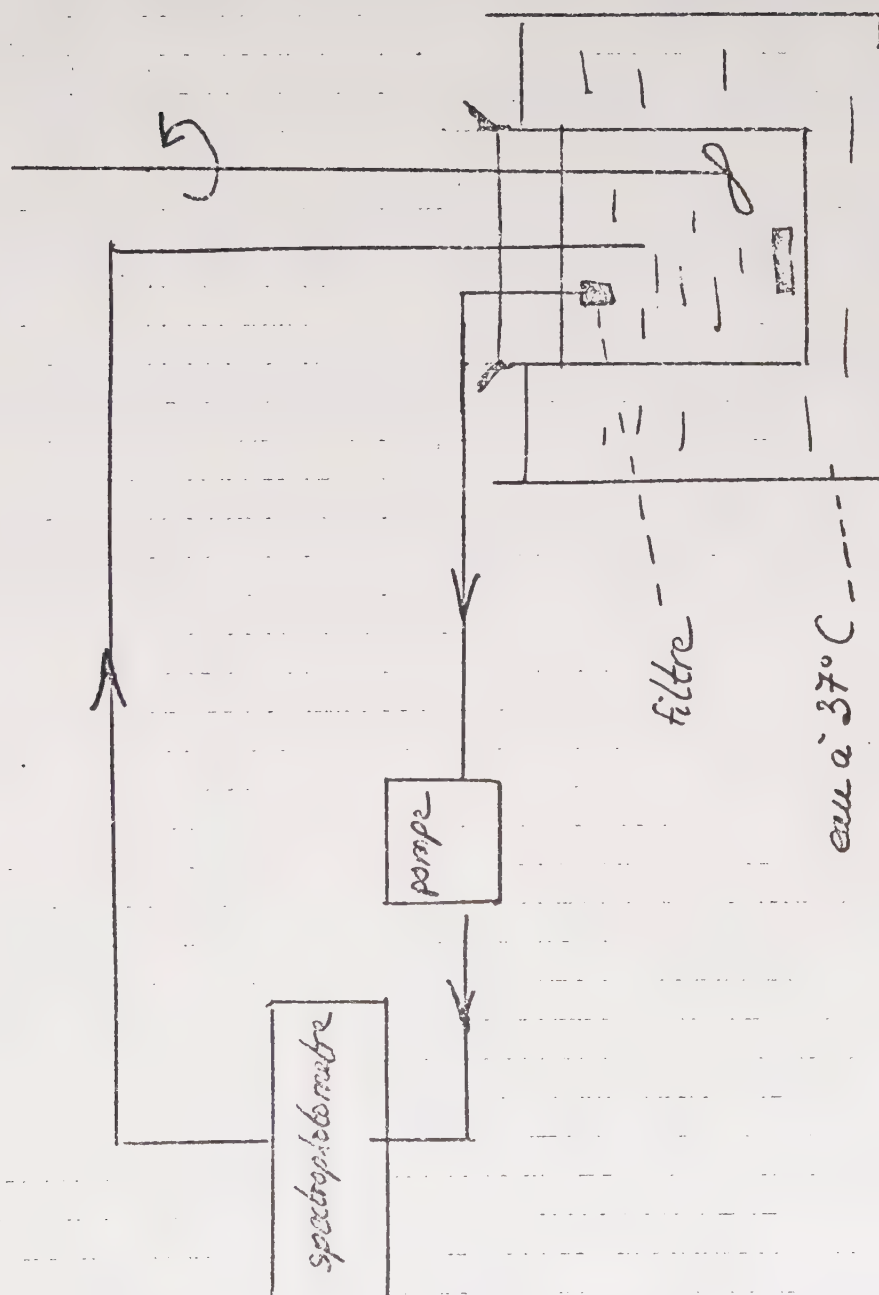


Figure XX : Automatisation de la méthode du bécher



3.2.1.6. 4. Appareil de POOLE (22) (73)

C'est une variante de la méthode du bécher de LEVY et HAYES qui a acquis un caractère officiel puisque l'appareil a été retenu par la FDA pour le contrôle de la vitesse de dissolution de comprimés de Digoxine (22).

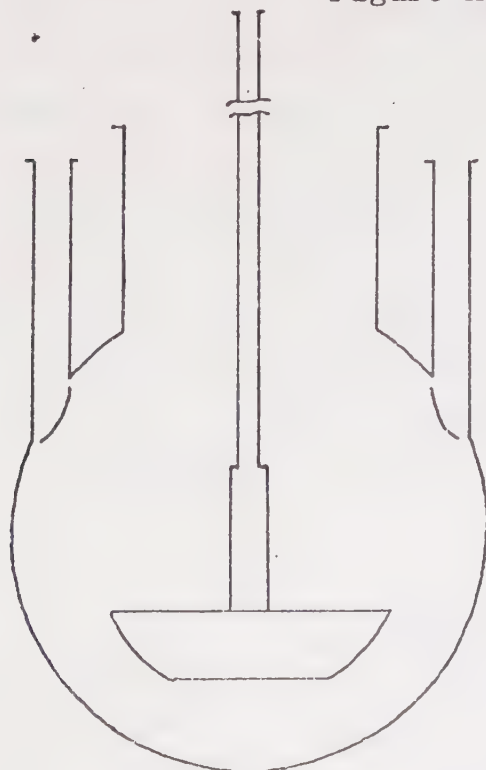
Les éléments essentiels sont (figure XXI) :

- un ballon à 3 cols d'une contenance de 1 litre d'un diamètre de 13 cm.
- - un agitateur dont la pale unique est constituée d'une portion de cercle délimitée par deux cordes de 77 et 42 mm .

La petite corde située à la partie inférieure est placée à une distance de 25 mm du fond du ballon.

Les prélèvements peuvent se faire soit manuellement soit automatiquement ; une automatisation très poussée est envisageable et a été décrite (21) .

Figure XXI



3.2.1.6. 5. Méthode du panier rotatif :

La méthode du panier rotatif est une variante du montage décrit par PENAROWSKI (108). Elle a pris de l'importance du fait de son entrée à la Pharmacopée des Etats Unis (110) et au National Formulary (102), comme méthode officielle de détermination de la vitesse de dissolution sur quelques comprimés (Nitrofurantoiné par exemple).

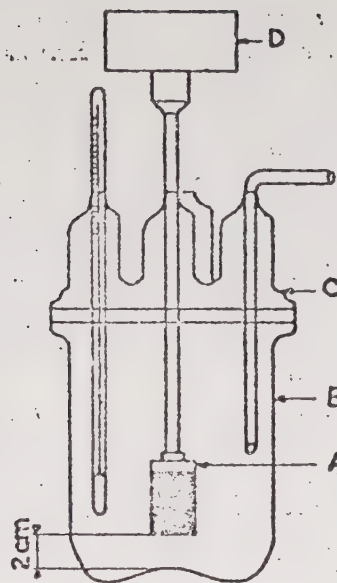
Ces faits expliquent l'adoption de la méthode par les laboratoires industriels en particulier aux Etats Unis (73) pour les études de mise au point ; plusieurs fabricants d'appareils analytiques proposent sur le marché des montages de dissolution type USP plus ou moins perfectionnés en ce qui concerne l'automatisation (54) (71).

D'après la Pharmacopée américaine n° XIX l'appareil comprend quatre parties principales (figure XXII)

- un bain d'eau réglé à la température de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- un récipient d'un litre, cylindrique, à fond légèrement concave et muni d'un couvercle à 4 ouvertures (thermomètre, axe de rotation, prélèvements et addition de liquide de dissolution).
- un moteur à vitesse variable dont l'arbre est placé dans l'axe de l'ouverture centrale du couvercle. Sa vitesse doit pouvoir varier de 25 à 150 tours par minute et être fixée avec une précision de $\pm 5\%$ près.
- un panier cylindrique en acier inoxydable dont la partie supérieure est rattachée à l'arbre moteur. Le fond et les parois sont constitués d'un tamis en acier inoxydable de 40 mesh de vide de maille formant un cylindre de dimensions parfaitement définies (3,66 cm de haut et 2,5 cm de diamètre) ; à la partie supérieure se trouve un orifice de 2 cm de diamètre.

.../...

Figure XXII : Méthode du panier rotatif



- Appareil pour l'essai de dissolution - Méthode I
du National Formulary XIV - A : panier rotatif ;
B : récipient ; C : couvercle à quatre ouvertures ;
D : moteur.

Pour l'essai un comprimé ou une gélule est placé dans le panier qui doit tourner à une vitesse déterminée dans le volume choisi du liquide de dissolution. Les prélèvements sont faits périodiquement dans le milieu de dissolution.

Un grand nombre de critiques sont apparues à l'usage de cette méthode qui entraîneront peut-être son remplacement. Certains auteurs ont eu des difficultés du fait de l'attaque du panier par les milieux gastriques (98). WHITEY (145) a conclu que ce test donnait une très mauvaise reproductibilité des résultats ; un des facteurs de ce manque de reproductibilité est l'absence d'homogénéité de la solution due aux conditions d'agitation insuffisantes produites par le panier, ce qui a été démontré par des prélèvements au même temps à plusieurs niveaux du récipients (147) (figure XXIII); d'autres auteurs signalent les mêmes problèmes (25) (138).

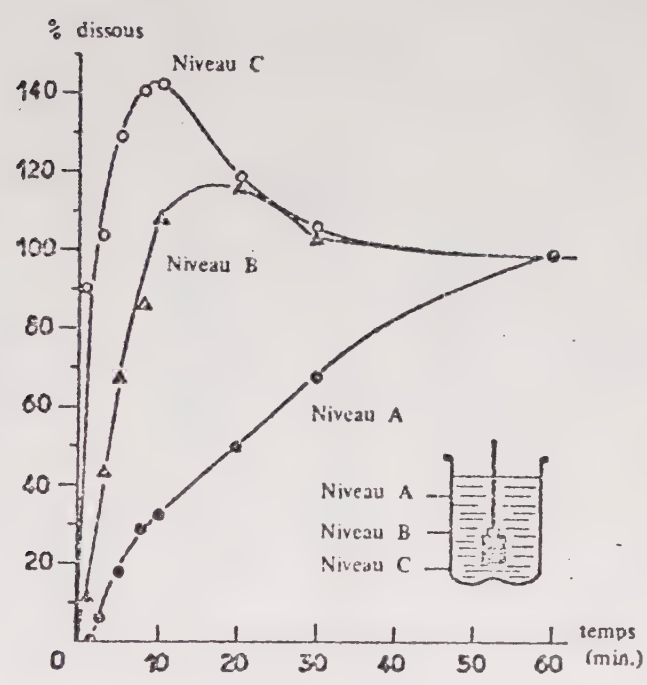
Notons ici au passage que nous n'avons personnellement pas rencontré ce genre d'inconvénients lorsque nous avons mis en oeuvre au cours de notre travail pratique un test de dissolution de ce type ; d'une part les paniers ne se sont pas détériorés, d'autre part nous avons évité tout problème de manque d'homogénéité au moment du prélèvement en retirant la totalité du milieu d'épreuve comme le propose CARSTENSEN (25).

Un dernier inconvénient notable du dispositif serait l'obstruction des mailles du panier par des particules non solubles provenant du délitement de la forme pharmaceutique analysée (94) . Nous verrons lors du compte rendu de nos travaux personnels comment nous avons vérifié dans notre cas que ce genre d'incident ne faussait pas nos mesures.

Telle que nous venons de la décrire cette méthode est une méthode "NON SINK", sauf dans le cas du retrait de la totalité du milieu au moment des prélèvements. Elle devient aussi une méthode "SINK" lorsqu'elle est équipée pour fonctionner automatiquement (78).

.../...

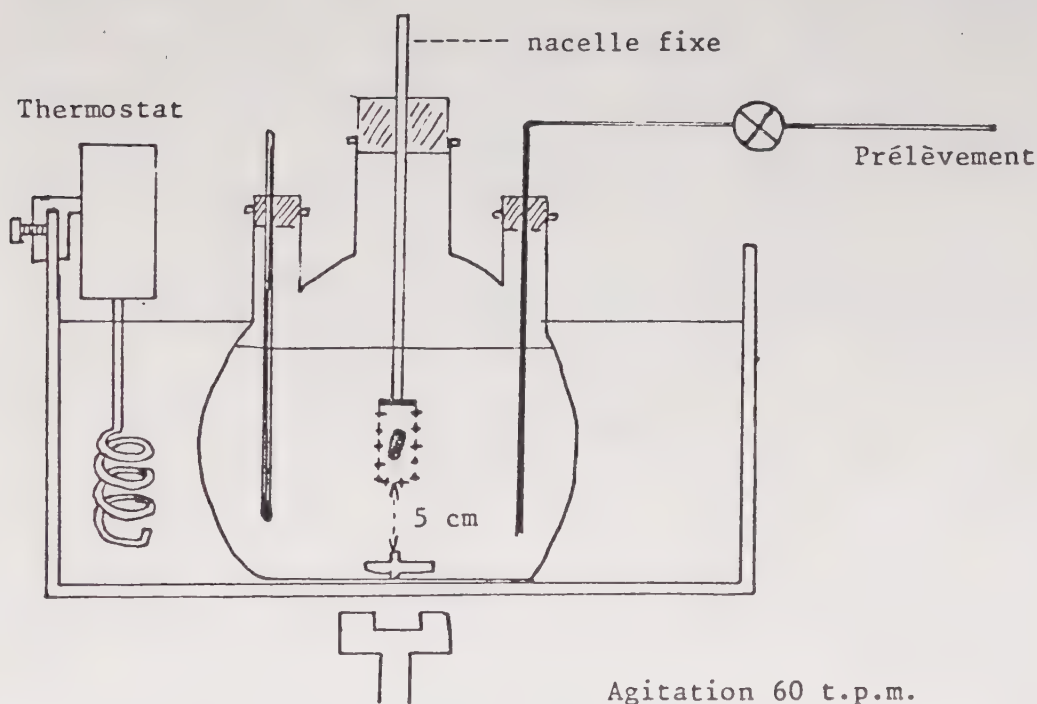
Figure XXIII



- Panier rotatif - Courbes de dissolution selon le niveau du prélèvement (D'après WITHEY

Un grand nombre de variantes de cette méthode ont été proposées avec en particulier des modifications du récipient de dissolution et l'utilisation d'un panier fixe et d'une agitation externe (agitateur magnétique par exemple) (86)

A titre d'exemple nous reproduisons sur la figure XXIV l'appareil modifié mis au point à Clermont-Ferrand par AÏACHE et LAPRONONCIERE (86).



- solvant : eau distillée
- volume départ : 2000 ml
- agitation magnétique 60 t.p.m.
- thermostat : $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$
- Prélèvement : 2 ml
- Dosage Technicon : Manifol - salycilémie totale.

Figure XXIV

.../...

3.2.1.6. 6. Appareils à flux continu :

Dans ces appareils le produit à étudier est maintenu dans une enceinte que le milieu de dissolution parcourt de façon continue (88). Les premières descriptions d'une telle méthode sont dues à ,

BAUN et WALKER

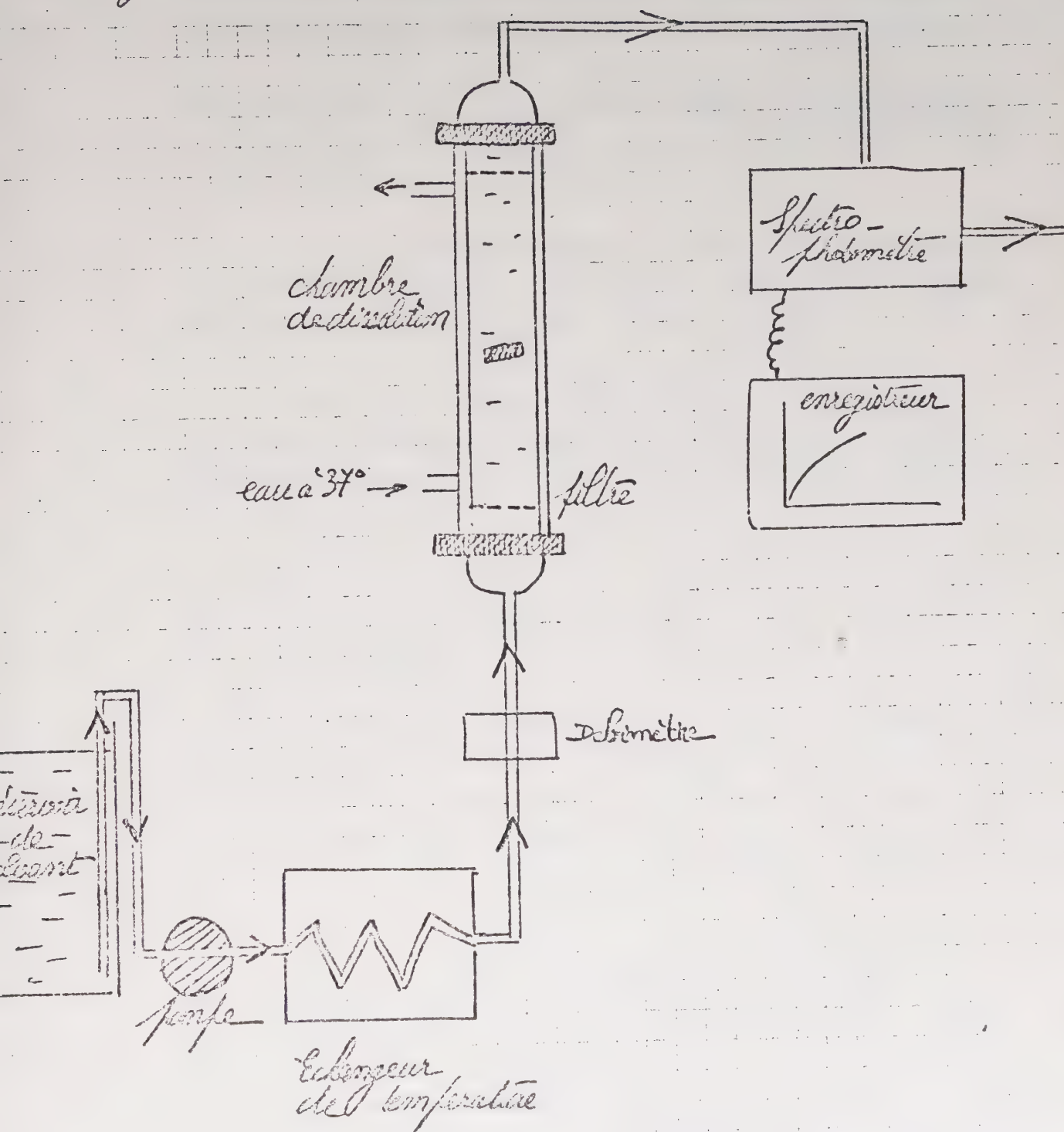
(14). Les meilleurs résultats semblent obtenus avec des enceintes de dissolution de faible volume et de forme telle que la turbulence soit réduite au minimum. Les descriptions d'appareillages de ce type sont nombreuses (6) (22) (23) (24) (67) les appareils fonctionnent soit en circuit fermé (conditions NON SINK) soit en circuit ouvert (conditions SINK). La position de la cellule de dissolution est la plupart du temps verticale, mais quelques montages à cellule horizontale ont été proposés comme le montre la revue de ces méthodes présentée par GROVES et ALKAN (66).

Un montage de ce type est représenté à la figure XXV , il comprend principalement :

- un réservoir de milieu d'épreuve
- une pompe
- un échangeur de température pour chauffer le milieu
- la colonne ou cellule de dissolution
- un système de filtration à l'entrée et à la sortie de la colonne
- un système pour doser le principe actif : cuve à circulation d'un spectrophotomètre par exemple.

.../...

Figure XXV : Appareil à flux continu



Les points expérimentaux importants dans cette méthode sont :

- le réglage du débit de liquide à travers la colonne ; la pompe utilisée doit réaliser de bonnes performances
- la position de la forme pharmaceutique dans la cellule : elle peut être libre, ou bien retenue par des billes de verre remplissant une partie de la colonne.

Avec de telles méthodes automatisées on obtient directement un profil de dissolution continu si on couple un enregistreur au détecteur de principe actif.

Comme le constate GROVES (66) ces méthodes à flux continu semblent représenter les méthodes d'avenir en particulier parce qu'elles conduisent à des résultats très reproductibles.

3.2.2. Tests d'absorption in vitro : (69) (121)

Les tests de dissolution in vitro ne rendent compte que des deux premiers temps de la mise à la disposition de l'organisme du principe actif : délitement et dissolution. Les tests d'absorption permettent de juger du résultat de la libération et de l'absorption du principe actif.

Après quelques généralités nous étudierons brièvement quelques exemples d'appareillages. La plupart de ces appareillages peuvent être utilisés soit pour des formes solides soit pour des formes liquides, dans ce second cas le test se limite réellement à une étude simulée de l'absorption puisque la dissolution du principe actif a été réalisée d'une manière indépendante.

.../...

3.2.2.1. Généralités (120)

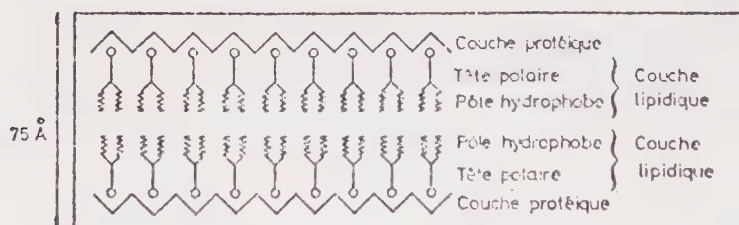
Une fois le principe actif en solution dans les sucs aqueux digestifs il va passer dans le courant sanguin à travers les membranes cellulaires des cellules de la paroi du tube digestif ; la superficie de ces membranes cellulaires ou plasmiques peut atteindre plusieurs m² par gramme de cellule.

La nature chimique de la membrane cellulaire est la suivante (120) :

- les lipides représentent 40 % de son poids. Ils sont représentés essentiellement par des phospholipides (glycérophosphatides, sphingolipides).
- les protéines représentent avec l'eau les 60 % du poids restant ; ces protéines sont très diverses et souvent associées à d'autres familles chimiques : lipoprotéines et muco-protéines. Différentes enzymes membranaires sont également présentes (ATPase et phosphatases notamment).

La localisation de ces différents constituants dans la membrane peut être représentée par le schéma suivant :

figure XXVI



On distingue de l'extérieur vers l'intérieur sur une épaisseur de 75 Å :

- une assise protéique
- une couche lipidique externe
- une couche lipidique interne
- une seconde assise protéique.

On peut en fait dire que (120) "les membranes cellulaires sont des "bicouches" lipidiques asymétriques dans lesquelles sont dissoutes des protéines synthétisées dans le cytoplasme". Le terme asymétrique s'explique par le fait que la composition chimique des phospholipides est différente dans la moitié externe et dans la moitié interne de la bicouche lipidique.

Les mécanismes actuellement reconnus comme intervenant dans le passage des médicaments et diverses substances à travers les membranes sont nombreux. La figure XXVII suivant GALER et RONDELET (120) représente les différents types de transport à travers une membrane biologique.

On distingue : (120) (135)

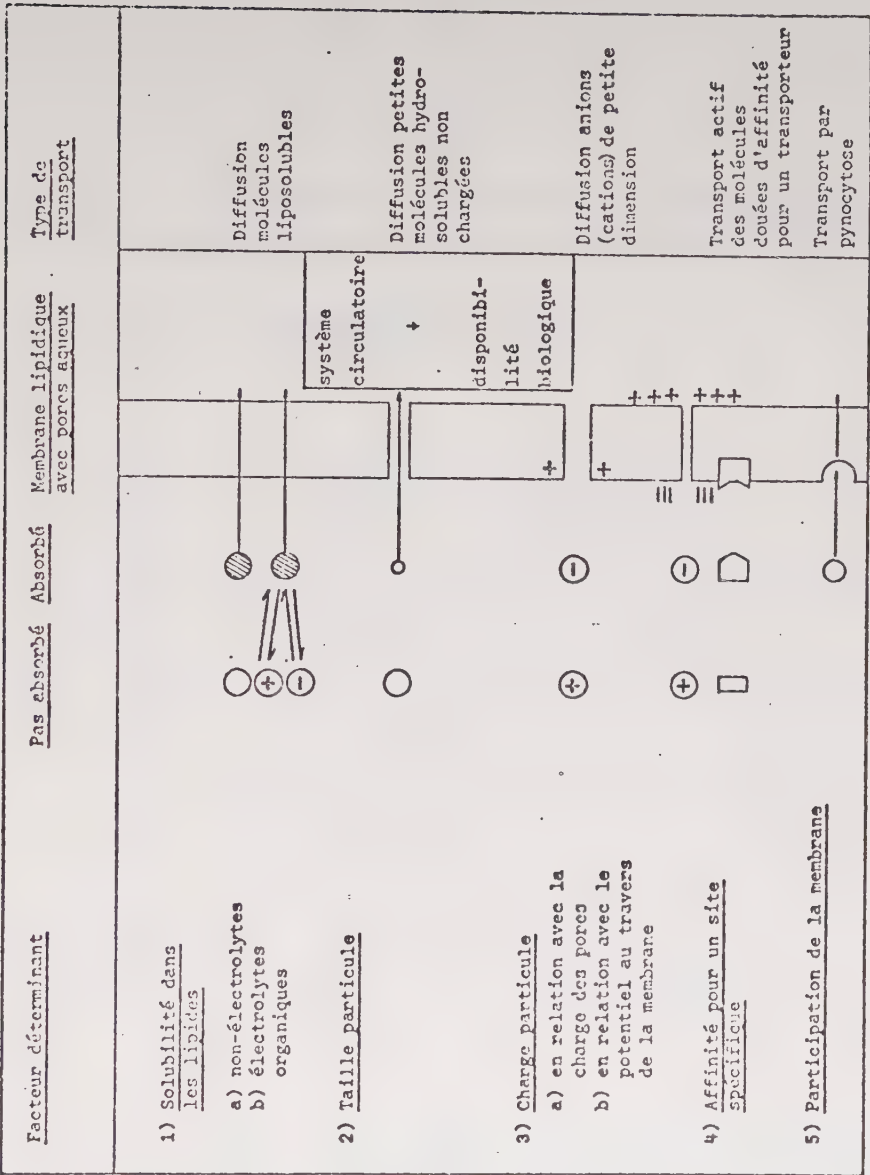
- 1. la diffusion libre (transport passif) sous la seule influence du gradient de concentration ce mode de transport intéresse essentiellement :

. les produits liposolubles : molécules non ionisables et fraction non ionisée des substances ionisables.

. les produits solubles uniquement en milieu aqueux mais de très faible dimension moléculaire.

.../...

Figure XXVII : Les mécanismes d'absorption des principes actifs (120)



○ hydrophile ● lipophile

Principe actif libéré dans le tractus gastro-intestinal + disponibilité in vitro

Beaucoup de médicaments sont des acides ou des bases faibles organiques leur diffusion est donc fonction :

- de la quantité non ionisée qui dépend du P^{KA} du principe actif et du pH du milieu
- du coefficient de partage H/E de la substance non ionisée.

La vitesse de diffusion peut s'exprimer par une forme modifiée de la loi de diffusion de FICK : (31)

$$dQ/dt = \frac{D_m A_m R_m/s}{h} (C_i - C_p)$$

avec :

- dQ/dt : vitesse de diffusion
- D_m : coefficient de diffusion dans la membrane
- A_m : surface de la membrane
- R_m/s : coefficient de partage entre la membrane et le solvant
- C_i : concentration du médicament dans le tube digestif
- C_p : concentration du médicament dans le sang
- h : épaisseur de la membrane

- 2. résorption par transport des ions à travers les pores de la membrane elle est limitée par :

. la taille des ions

. la charge de la membrane au niveau des pores (limitée aux anions si la charge est positive et vice et versa).

.../...

- 3. résorption par transport actif :

on parle de transport actif quand les molécules traversent les membranes à l'encontre des forces passives suivantes :

- . gradient de concentration
- . gradient électrique
- . pression osmotique

Ces processus de transport actif requièrent un apport d'énergie qui provient du métabolisme cellulaire.

- 4. transport par pinocytose : une partie de la membrane cellulaire se détache de la surface pour former une vacuole qui quitte le bord de la cellule et migre vers l'intérieur. (121)

3.2.2.2. Exemples de tests d'absorption :

Puisque la résorption de la plupart des molécules médicamenteuses se fait par diffusion passive nous n'envisageons que l'étude de quelques montages appropriés à ce cas.

Les tests de diffusion in vitro emploient surtout des membranes lipidiques composées qui peuvent se classer en deux catégories selon leur procédé de fabrication :

- imprégnation d'un support déjà formé (membrane en Nitrate de cellulose, fibre de verre, polyamide) avec des solutions de lipides (huile d'arachide, phosphate tributylque ...).
- évaporation de solutions lipidiques contenant le produit support filmogène en solution (exemple : collodion et huile de paraffine).

.../...

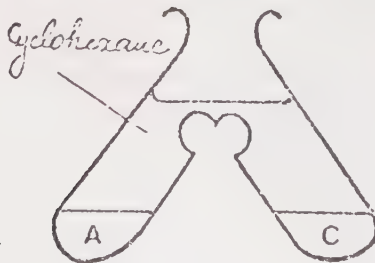
D'autres appareils utilisent comme membrane une simple couche de solvant organique surnageant les phases aqueuses simulant le milieu gastro-intestinal et le milieu sérique. La gamme des solvants organiques employés est variée, il suffit qu'ils soient plus légers que l'eau (les alcools en C8 ou C10 par exemple qui apportent le léger caractère hydrophile qui existe dans les membranes naturelles).

3.2.2.2. 1. Modèles d'étude de la diffusion à membrane constituée par une phase organique

Les premiers montages de ce type étaient simplement des béciers de LEVY et HAYES ou des ballons de POOLE dans lesquels la phase aqueuse était surmontée par le solvant léger organique ; le principe actif était dosé dans la phase supérieure.

Ces méthodes sont abandonnées car l'agitation risquait d'amener des particules solides au contact de la phase organique où elles se seraient solubilisées directement. De plus dans ce cas il n'y a pas de représentation du compartiment sérique.

- 1. Appareil de DOLUISIO et SWINTOSKY (53)



.../...

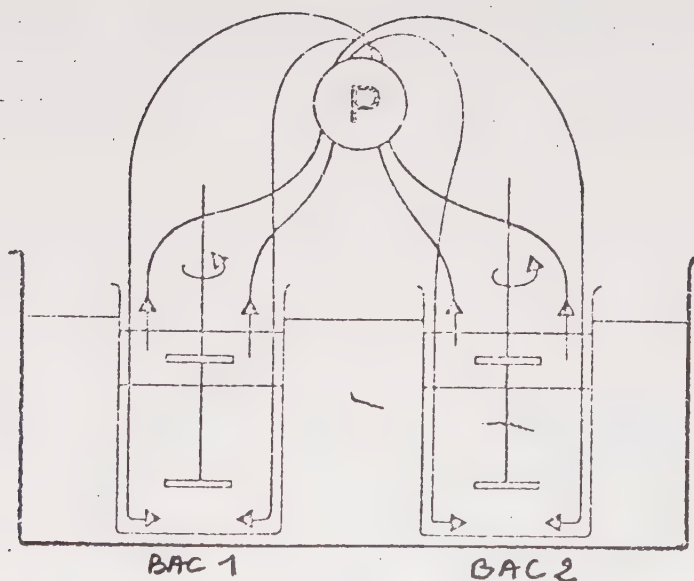
L'appareil est un récipient en forme de Y inversé ; une des branches est remplie de milieu digestif (A), l'autre d'une phase sérique (C) ; les deux milieux sont surmontés par du cyclohexane ; pour activer les échanges l'appareil subit des oscillations.

- 2. Appareil de BASTIDE, ROUFFIAC et STANISLAS
(11) (12) :

Dans l'appareil précédent il y a un risque d'entraînement des phases aqueuses d'une branche à l'autre lors de l'agitation.

Dans le montage de BASTIDE et coll. (13)
(figure XIX) chaque branche du

figure XIX



Y inversé est séparée en deux bacs :

- le premier bac contient un milieu digestif artificiel surmonté d'un solvant organique,

.../...

- le deuxième bac contient un milieu plasmatisque surmonté du même solvant organique.

Un arbre d'agitation est immergé dans chaque bac pour homogénéiser séparément, grâce à deux turbines, la phase aqueuse et la phase organique.

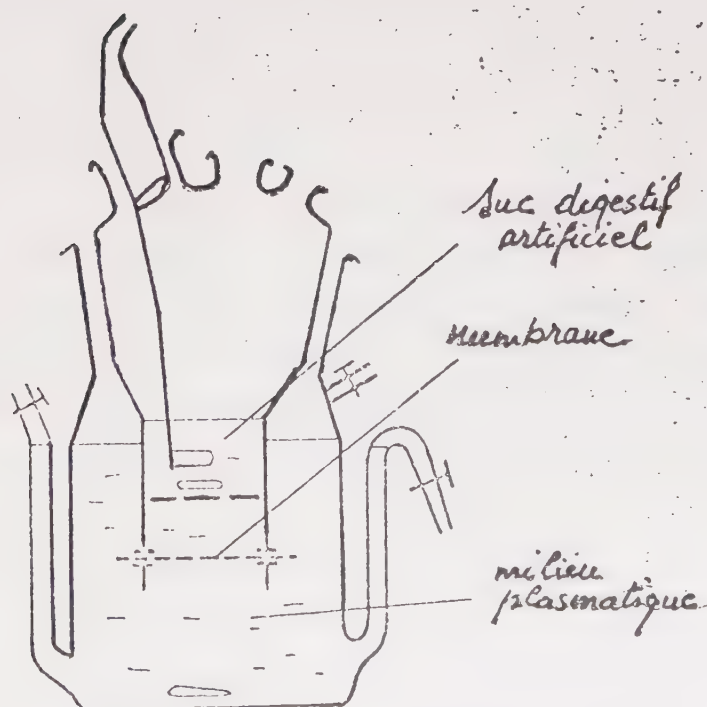
Grâce à une pompe à galets P le solvant qui surnage dans le bac n° 1 (dans lequel diffuse une partie du principe actif solubilisé dans la phase aqueuse où est immergée la forme galénique) est aspiré et refoulé à la base du récipient n° 2 et traverse la phase sérique avant de surnager et d'être pompé à son tour et refoulé (après avoir cédé le principe actif à la phase sérique) à la base de la phase digestive dans le bac n° 1.

3.2.2.2. 2. Montages équipés d'une membrane artificielle :

- 1. Appareil de DIBBERN modifié (69) (70) (121)

Le montage est schématisé sur la figure XXX

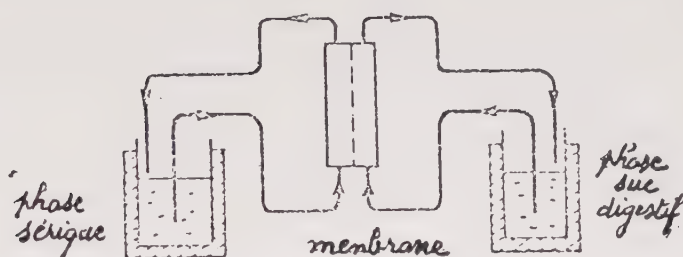
Figure XXX



La forme pharmaceutique à étudier se trouve immergée dans le suc digestif artificiel contenu dans un récipient en forme de cloche dont le fond est garni d'une plaque en verre fritté et d'un support servant à placer la membrane artificielle.

La cloche est immergée dans un récipient inférieur qui contient le liquide plasmatique. Des prélèvements de phase sérique sont faits régulièrement pour doser le principe actif qui parvient dans ce compartiment.

- 2. Appareil de STRICKER (69) (26)



Son principe de fonctionnement est le suivant : un bac contient 100 ml de milieu gastrique artificiel où le principe actif se trouve en solution. Le liquide circule grâce à une petite pompe à galets. Il va aller baigner la surface d'une membrane lipodique, revenir vers son bac et ainsi de suite, en circuit fermé. Le liquide représentant la phase sérique accomplit un circuit identique de l'autre côté de la membrane. Un système de robinets permet de prélever des échantillons pour suivre le passage de la substance active. Le tout est thermostaté à 37°C.

3.3.3. Conclusions

Cette étude montre la diversité des méthodes de contrôle in vitro des formes galéniques à action programmée ; chaque principe actif constitue pour ainsi dire un cas particulier. Il faut donc souhaiter que dans l'avenir un effort soit fait pour parvenir à une harmonisation qui, en permettant une véritable comparaison des résultats des travaux d'un grand nombre de chercheurs, facilitera l'élucidation plus fine des phénomènes qui se produisent lors de la phase pharmaceutique.

TRAVAUX PERSONNELS

INTRODUCTION

Nos travaux personnels ont constitué une contribution à la mise au point galénique de gélules permettant une libération prolongée des principes actifs.

Comme nous l'avons vu dans la première partie certains comprimés à action prolongée sont réalisés grâce à la présence dans leur formule de polymères hydrophiles qui au contact de l'eau se gélifient et retardent le délitement; les liquides aqueux pénètrent progressivement à l'intérieur de ce noyau gélifié et le principe actif diffuse lentement vers le liquide extérieur; cette libération ralentie freine l'absorption du principe actif et permet de prolonger son action. Ces comprimés à matrice hydrophile peuvent être fabriqués selon deux méthodes : soit par un procédé comprenant une granulation par voie humide, soit par compression directe. Diverses substances hydrophiles : gommes, alginates, dérivés cellulosiques, ou polymères carboxyvinyles ont été utilisées à des taux variables ; certains procédés d'obtention de ces comprimés à l'aide d'un adjuvant donné font l'objet de brevets. (87)

Si ces comprimés à matrice hydrophile ont été assez largement décrits et étudiés dans la littérature scientifique spécialisée, il semble que l'on parle peu de gélules à matrice hydrophile. Cependant certains chercheurs ont essayé de réaliser des formes retard en remplissant des gélules avec un mélange de principe actif et de gommes hydrophiles pulvérulentes capables de gonfler au contact des liquides du tube digestif. Ces travaux font l'objet de brevets (1) (72) (84); selon les demandeurs, des gélules convenablement remplies avec un tel mélange montrent un très bon effet retard qui dépend du taux d'agent hydrophile contenu dans le mélange; aucun effet retard n'est obtenu si on utilise le même mélange sans

l'enveloppe de gélatine de la gélule; les polymères cités dans les brevets, sont : l'alginate de sodium, l'alginate de calcium, les guarananes, des résines polyoxyéthyléniques, l'éthylcellulose et l'hydroxyéthylcellulose.

Mais une grande limitation de ce procédé semble le fait que pour obtenir un effet retard il faut que le taux d'agent hydrophile représente au moins 85 % en poids du mélange pulvérulent, ce qui restreint son application à des formules ne comportant qu'une faible quantité de principe actif.

Pourtant ce mode d'obtention d'un effet retard nous a paru pouvoir constituer une technique très simple; en effet, sans préjuger des difficultés classiques dues à la manipulation de poudres par simple mélange du principe actif avec le polymère hydrophile on réalise une forme à action prolongée; le procédé semble donc beaucoup plus facile à mettre en oeuvre que toutes les autres méthodes (enrobage, microencapsulation).

Notre travail personnel a donc été consacré à l'étude du développement de ce type de gélules à action prolongée que nous appellerons par analogie "gélules à matrice hydrophile"; l'expérimentation a été effectuée en plusieurs étapes :

1. Mise au point au stade du laboratoire des gélules à matrice hydrophile comprenant :

1.1. une recherche des polymères hydrophiles susceptibles de conduire à une libération prolongée in vitro d'un principe actif soluble; la sélection de ces polymères ayant pour but de retenir des adjuvants agissant à des taux bien inférieurs à ceux indiqués dans les brevets cités ci-avant.

1.2. l'étude in vitro de la cinétique de dissolution de ce principe actif soluble à partir de gélules contenant différents polymères hydrophiles à des taux variables; ces essais ont permis la détermination de la quantité d'adjuvant conduisant à la libération in vitro la plus convenable.

1. MISE AU POINT AU STADE DU LABORATOIRE DES GELULES
A MATRICE HYDROPHILE :

1.1. Expérimentation à l'aide d'un principe actif soluble :

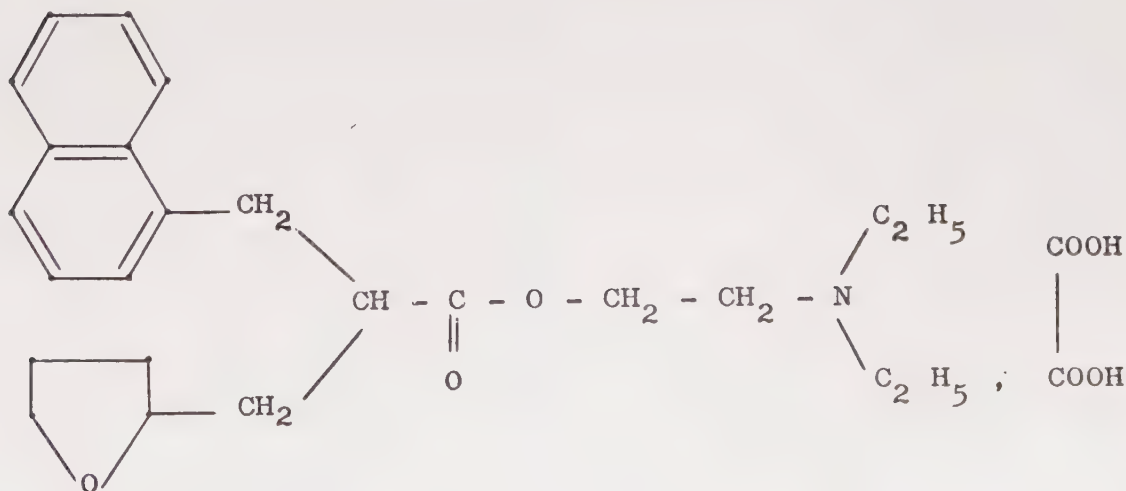
1.1.1. Choix du principe actif:

Nous avons retenu le Naftidrofuryl * ou Oxalate acide du β (naphtyl-1) β' tétrahydrofuryl isobutyrate de N diéthylaminoéthyl ,

- formule brute : $C_{26} H_{35} NO_7$

- poids moléculaire : 473,57

- structure :



* Praxilène ^(R) OBERVAL

.../...

Figure 1 : Spectre d'absorption U.V. du Naftidrofuryl
(solution dans l'eau à 5 mg %)



- Caractères :

Poudre microcristalline blanche, d'odeur piquante et de saveur amère, provoquant ensuite une anesthésie très nette de la langue.

- Solubilités :

Elles sont indiquées par des termes dont la signification est conforme au mode d'expression de la Pharmacopée française (112).

- . chloroforme : très soluble
- . eau : assez soluble
- . alcool à 96° : assez soluble
- . éther : pratiquement insoluble

- Spectre d'absorption U.V. : (figure 1)

Le Naftidrofuryl en solution dans l'eau distillée (solution à 5 mg %) présente un spectre d'absorption U.V. caractéristique, avec :

- un maximum important à 224 nm, et un petit maximum à 283 nm.
- un minimum à 241 nm.

1.1.2 Sélection des polymères hydrophiles :

1.1.2.1. Mise au point d'un test rapide de tri systématique

Dans ce travail de sélection nous avons opéré de la manière décrite ci-dessous.

../..

Ce protocole se justifie par le fait que, lors d'essais pilotes ultérieurs, nous avons l'intention d'utiliser une machine à remplir les gélules fonctionnant selon le principe du compresse-doseur (ZANASI [®]).

Le principe actif et le polymère hydrophile à étudier sont tamisés sur un tamis de vide de maille de 0,280 mm ; nous préparons ensuite au mortier un mélange contenant 50 % de chaque constituant. Puis à l'aide d'un compresse-doseur de taille 1 provenant d'une machine ZANASI [®], nous fabriquons en opérant comme pour le remplissage des cachets à l'officine, des petits cylindres de poudre très légèrement agglomérée ; leur poids est réglé à environ 200 mg. Nous désignerons tout au long de notre exposé, ces petits comprimés cylindriques, par le terme "boudins" ce qui nous semble une traduction acceptable du mot employé par les anglo-saxons "slug" (lingot).

Le boudin obtenu est immédiatement transféré, dès son éjection du compresse-doseur dans un bécher contenant de l'eau distillée maintenue à 37°C par immersion dans un bain-marie thermostaté. Nous observons alors son comportement dans l'eau : si le boudin se délite dans la minute qui suit son contact avec l'eau, le polymère hydrophile n'est pas retenu ; si au contraire au lieu de se déliter la masse pulvérulente reste cohérente par suite de la formation d'une couche superficielle gélifiée qui ralentit la pénétration de l'eau, le polymère sera retenu pour l'étude ultérieure.

Il faut noter que dans ce test préliminaire, nous n'avons pas placé les boudins dans les enveloppes de gélatine, nous les avons soumis directement à l'action de l'eau ;

../..

pour ce faire il faut donc que le boudin ait une cohésion minimum (n'ayant bien sûr aucun rapport avec la dureté d'un comprimé) ; c'est pourquoi dans certains cas où ce minimum de compaction était difficile à obtenir du fait des caractéristiques de l'adjuvant gonflant sec, nous avons dû rajouter au mélange en parties égales principe actif - adjuvant, un taux de palmitostéarate de glycérol* pouvant aller jusqu'à 10 % en poids du mélange ; l'incorporation de cet adjuvant est réalisé à sec au mortier ; dans ces conditions, l'obtention de boudins de poudre a toujours été possible.

Il nous a semblé que pour choisir les polymères hydrophiles, la présence de l'enveloppe de gélatine n'était pas nécessaire, et qu'au contraire un tel mode opératoire rendait la sélection plus sévère ; il avait l'avantage de ne retenir que les polymères capables de donner très rapidement une barrière gélifiée au contact de l'eau ; contrairement à ce qui est signalé dans les brevets cités dans l'introduction, nous avons constaté que certains polymères ont un pouvoir gélifiant suffisant pour permettre ce résultat.

* Préciröl ^(R) atomisé

1.1.2.2. Les polymères hydrophiles étudiés :

Nous avons étudié un certain nombre de produits dits "viscosifiants" ou "gélifiants" (51), c'est-à-dire des composés qui en présence d'eau donnent des solutions, des pseudo-solutions ou des dispersions de viscosité variable.

Ces polymères hydrophiles appartiennent aux catégories suivantes :

- gommes végétales
- autres polysaccharides naturels extraits du règne végétal
- polymères hémisynthétiques dérivés de la cellulose
- polymères synthétiques
- dérivés minéraux.

Les résultats du "screening" sont présentés dans le tableau 1 où l'on trouve :

- le nom commun de l'adjuvant
- le nom commercial et la qualité
- le nom du fournisseur
- l'indication de la présence éventuelle de palmitostéarate de glycérol dans la formule étudiée
- les conclusions expérimentales : gélification en boudin ou délitement.

Pour de nombreux adjuvants figurant dans le tableau, il existe plusieurs variétés différant en particulier par la viscosité de leurs solutions ou dispersions aqueuses ; nous avons bien sûr dans ce cas, étudié la qualité ayant la plus forte viscosité ce qui permet d'obtenir un boudin gélifié solide ; il nous semble possible de dire que plus le polymère est difficile à disperser, c'est-à-dire plus il a tendance à produire des grumeaux si on le met sans précautions au contact de l'eau, plus il nous convient pour le rôle que nous voulons lui faire jouer.

Tableau 1

Nom commun	Nom déposé et qualité	Fournisseur	Présence de Précirol®	Résultat	
				gélification	délitement
Gomme adragante (poudre)			+	+	-
Gomme arabique (poudre)			+	-	+
Gomme laque (poudre)			-	-	+
Gomme karaya (poudre)			+	-	+
Polygalactomannanes	Lygomme 3	AUBY	+	+	-
Acide alginique	Royalgine		+	-	+
Alginate de sodium	Texamid 778 L	HENKEL	+	-	+
Carraghénate	Satiagum	AUBY	+	-	+

Tableau 1 (suite)

Nom commun	Nom déposé et qualité	Fournisseur	Présence de Préciorol®	Résultat	
				gélification	délitement
Méthylcellulose	Viscontran K51 2000 cps	HENKEL	+	-	+
Carboxyméthylcellulose	Cellulose gum CMC 7 H4 F	HERCULES	+	+	-
Ethylcellulose	Ethocel	LAMBERT RIVIERE	+	-	+
Hydroxypropylcellulose	Klucel HF	HERCULES	+	+	-
Hydroxyéthylcellulose	Natrosol 250 H H X	HERCULES	+	+	-
Hydroxypropylméthyl- cellulose	Méthocel E ₄ ^M	LAMBERT RIVIERE	+	+	-
Polymère acrylique	Carbopol 934	GOODRICH	-	+	-
Acétate de polyvinyl	Rhodopas BB ₃	RHONE-POULENC	-	+	-

Tableau 1 (fin)

Nom commun	Nom déposé et qualité	Fournisseur	Présence de Précirol [®]	Résultat	
				gélification	délitement
Polyoxyéthylèneglycols		HOECHST	-	-	+
Polyvinylpyrrolidone	Kollidon Vace 5040		-	+	-
Veegum	Veegum HV	VAN DER BLIT	-	-	+
Gel desséché d'hydrate d'alumine			+	-	+

L'examen des résultats nous conduit à retenir les polymères suivants :

- poudre de gomme adragante
- polygalactomannanes
- carboxyméthylcellulose
- hydroxypropylcellulose
- hydroxyéthylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polymère acrylique
- acétate de polyvinyl
- polyvinylpyrrolidone

../..

1.1.3. Etude in vitro de la libération du Naftidrofuryl
à partir des gélules fabriquées au laboratoire :

Une étude plus précise de l'effet des polymères hydrophiles sur la libération du principe actif contenu dans le mélange peut être réalisée par la mise en oeuvre d'un test de dissolution in vitro.

Cette étude in vitro comporte deux temps : dans un premier temps le test de dissolution a été pratiqué sur les boudins fabriqués lors du tri préliminaire des polymères, afin d'avoir une idée des vitesses de libération obtenues ; le milieu d'épreuve utilisé est l'eau distillée.

Dans un deuxième temps, à partir des premiers résultats de dissolution nous avons essayé de déterminer le taux de polymère hydrophile qui conduit à la vitesse de libération la meilleure. Ces essais de dissolution sont alors réalisés dans des milieux gastriques et intestinaux artificiels.

1.1.3.1. Le test de dissolution :

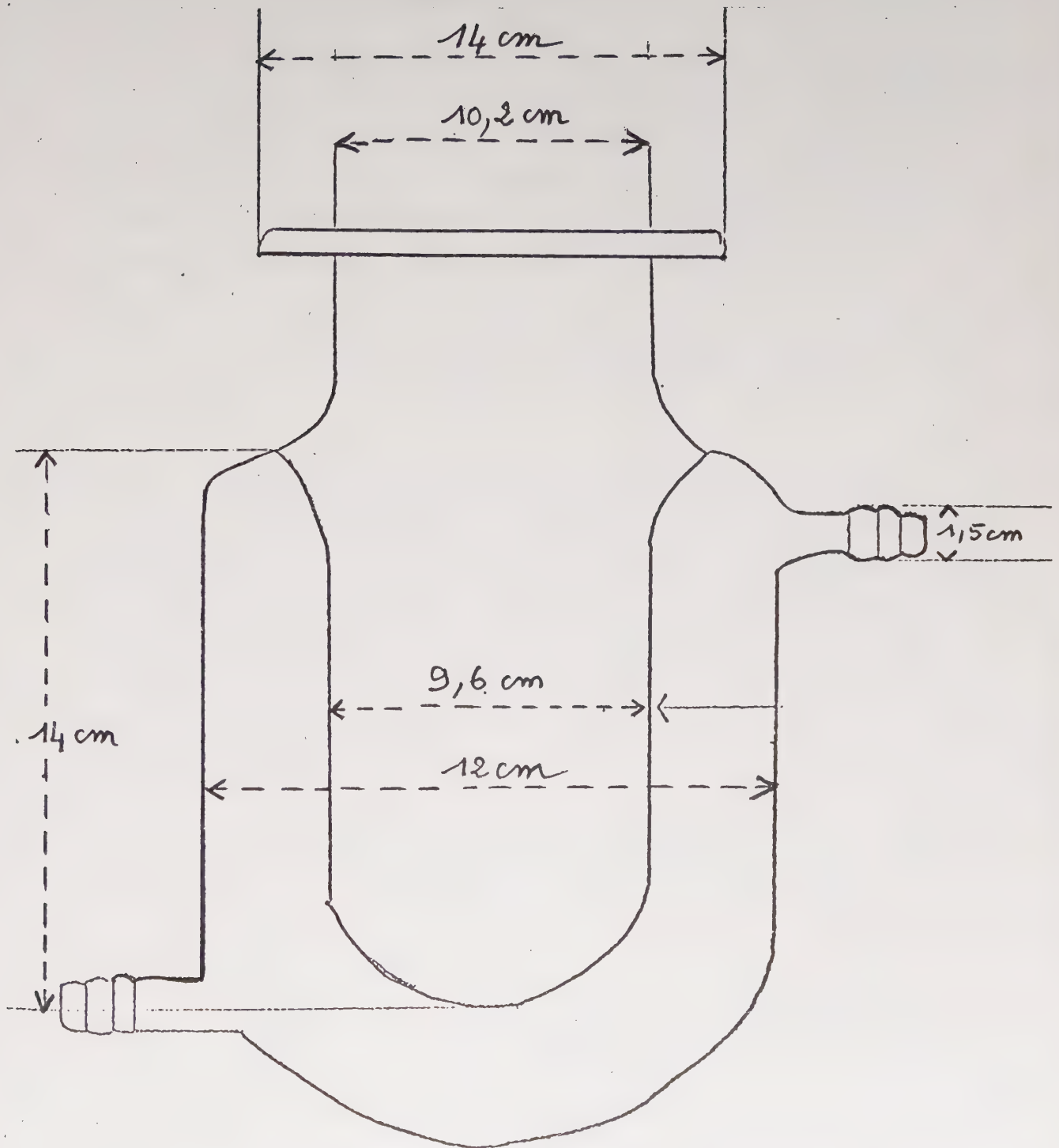
Pour étudier la vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les gélules à matrice hydrophile, nous avons utilisé une technique inspirée de celle qui est décrite à la Pharmacopée américaine (110), c'est-à-dire la méthode dite du panier rotatif (voire première partie page 65).

1.1.3.1. 1. Matériel utilisé :

Il comprend :

- un réacteur en verre à double enveloppe qui permet la thermostatisation du contenu par circulation d'eau ; son volume est de 1 litre (figure 2).

Figure 2 : Dimensions du réacteur utilisé pour le test de dissolution in vitro



- un couvercle en verre comportant 4 ouvertures pour le passage de l'arbre d'agitation, du thermomètre, des systèmes d'alimentation et de prélèvement du milieu.

- un panier de forme cylindrique dont les parois et le fond sont constitués par un tamis en acier inoxydable de 0,42 mm de vide de maille (40 mesh) ; le diamètre du panier est de 2,3 cm et sa hauteur de 3,5 cm. Ce panier porte un couvercle amovible en acier sur lequel est soudé l'arbre d'agitation relié au moteur électrique.

- un moteur électrique qui commande la rotation de l'axe d'agitation ; sa vitesse de rotation est de 60 tours/mn .

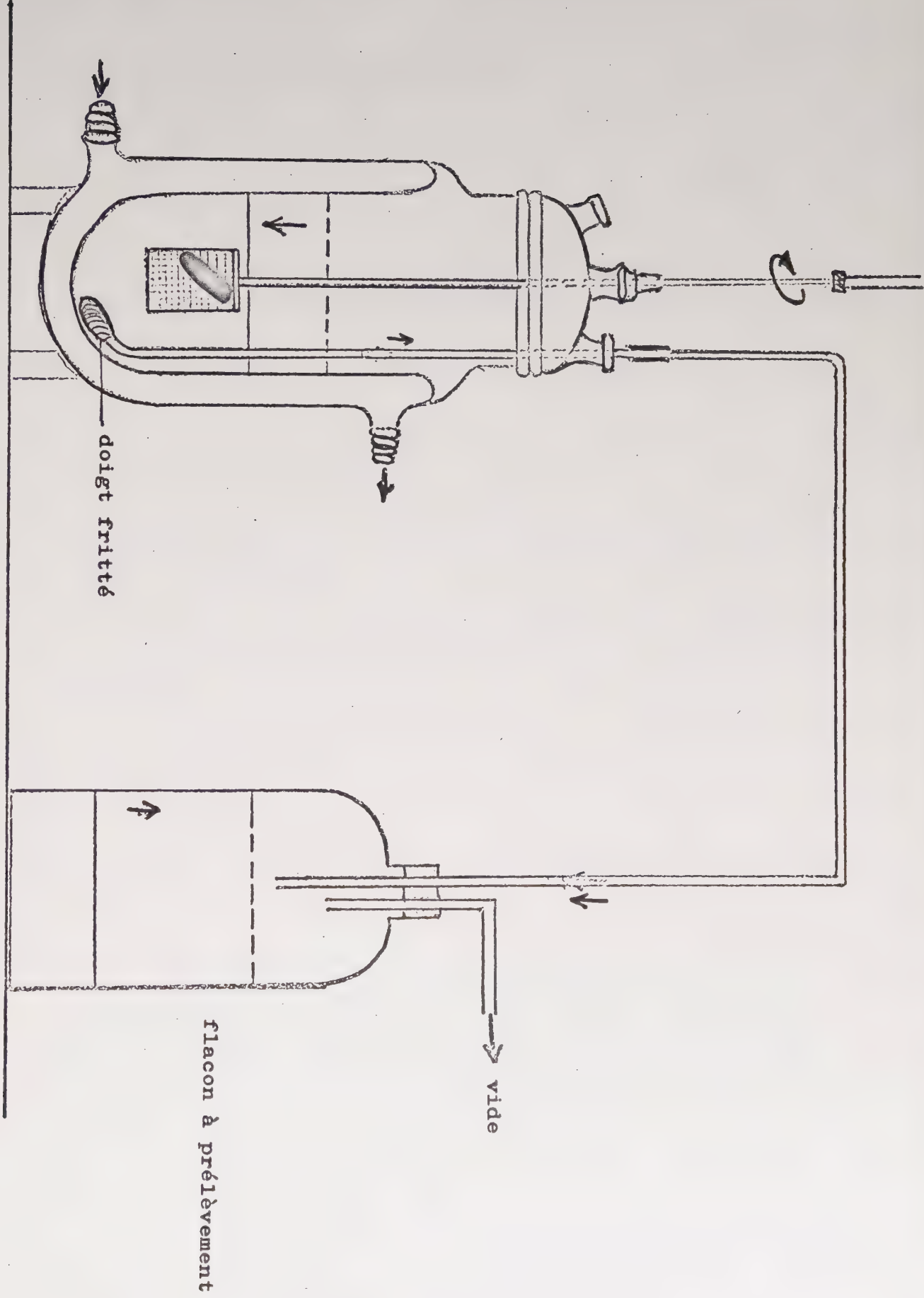
- un dispositif de prélèvement qui comprend : un doigt fritté SOVIREL R n° 1 (pores de $120\mu\text{m}$) immergé dans le liquide et relié par un tube en polyéthylène au flacon de prélèvement lui-même branché sur une source de vide (pompe à eau) ; le prélèvement se fait donc par aspiration du milieu du réacteur dans le flacon de prélèvement (les volumes des prélèvements seront précisés ultérieurement)

- un "dispositif" d'alimentation constitué tout simplement par un entonnoir à longue douille qui permet de faire couler au fond du réacteur le milieu d'épreuve avec un minimum de turbulence.

Le montage dans son ensemble est schématisé sur la figure 3 .

../..

Figure 3 : Schéma du montage utilisé pour mesurer la vitesse de dissolution



1.1.3.1. 2. Les milieux d'épreuve :

Plusieurs milieux sont utilisés :

- l'eau permutée

- un milieu gastrique artificiel sans enzyme selon la formule de la Pharmacopée américaine (110) :

. chlorure de sodium	2 g
. acide chlorhydrique	7 ml
. eau permutée	q.s.p. 1000 ml

Il convient de vérifier au pH-mètre que le pH est voisin de 1,2 ($\pm 0,1$).

- un milieu intestinal artificiel sans enzyme, de composition suivante (110) :

Phosphate monopotassique	6,8 g
Eau permutée	250 ml
NaOH 0,2 N	190 ml
Eau permutée	400 ml
NaOH 0,2 N q.s.p.	pH = 7,50 $\pm 0,1$
Eau permutée	q.s.p. 1000 ml

Dissoudre le phosphate monopotassique dans 250 ml d'eau, mélanger, ajouter 190 ml de NaOH 0,2 N et 400 ml d'eau. Mélanger. Ajuster la solution obtenue à pH = 7,50 $\pm 0,1$ au pH-mètre avec NaOH 0,2 N en agitant. Compléter à 1000 ml avec de l'eau permutée. Mélanger.

../..

- milieux permettant de faire varier le pH du fluide de dissolution en fonction du temps (milieux dits à gradient de pH) ; l'évolution est la suivante :

- . milieu gastrique artificiel pH = 1,2 pendant 1 h
- . milieu pH = 2,50 pendant 1 h
- . milieu pH = 4,50 pendant 1 h
- . milieu pH = 6,50 pendant 2 h
- . milieu intestinal pH = 7,5 pendant 1 h à 3 h

Ces différentes solutions sont préparées en mélangeant les milieux gastriques et intestinaux artificiels de façon à obtenir le pH désiré qui est vérifié à l'aide du pH-mètre. Pour 600 ml de liquide d'épreuve les volumes de milieux gastrique et intestinal à mélanger sont les suivants :

Solution	milieu gastrique	milieu intestinal
pH 2,50	250 ml	350 ml
pH 4,50	213 ml	387 ml
pH 6,50	147 ml	453 ml

1.1.3.1. 3. Mode opératoire :

- La prise d'essai est introduite dans le panier ; utiliser le nombre de gélules nécessaire pour que la masse de Naftidrofuryl dans le réacteur soit d'environ 600 mg.

- mettre en place le panier dans le réacteur qui ne contient pas encore de milieu d'épreuve, mais dont l'enveloppe est parcourue par de l'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; le fond du panier doit se trouver à 2 cm du fond du réacteur.

- mettre en place le couvercle

- à l'aide de l'entonnoir spécial verser dans le réacteur 600 ml de milieu préalablement porté à 37°C (dans un flacon de 1 litre à bouchon vissé placé au bain-marie à 37°C); éviter les turbulences lors du remplissage.

- retirer l'entonnoir et mettre en marche le moteur (60 tours/minute) et noter le temps 0 .

- Prélèvements :

. si le milieu d'épreuve est de l'eau permutée, on ne le change pas pendant toute la durée du test, c'est-à-dire 6 h ; au bout de 2 h , 4 h et 6 h on prélève avec une pipette 10 ml de milieu qui serviront aux mesures analytiques; ces 10 ml sont remplacés par du milieu neuf.

. dans le cas de milieux à gradient de pH, au bout du temps requis (c'est-à-dire à 1 h , 2 h , 3 h , 5 h et 6 h) l'ensemble du milieu est prélevé par aspiration à l'aide du dispositif décrit et remplacé par le milieu suivant préalablement chauffé à 37°C.

Après dilution adéquate les prélèvements recueillis seront utilisés pour le dosage du principe actif.

1.1.3.1. 4. Dosage du Naftidrofuryl dans les prélèvements

Le dosage du Naftidrofuryl s'effectue par mesure de la densité optique à 283 nm des dilutions appropriées des prélèvements.

../..

Figure 4 : Spectre d'absorption U.V. du Naftidrofuryl
(solution à 5 mg % dans du milieu gastrique
artificiel)

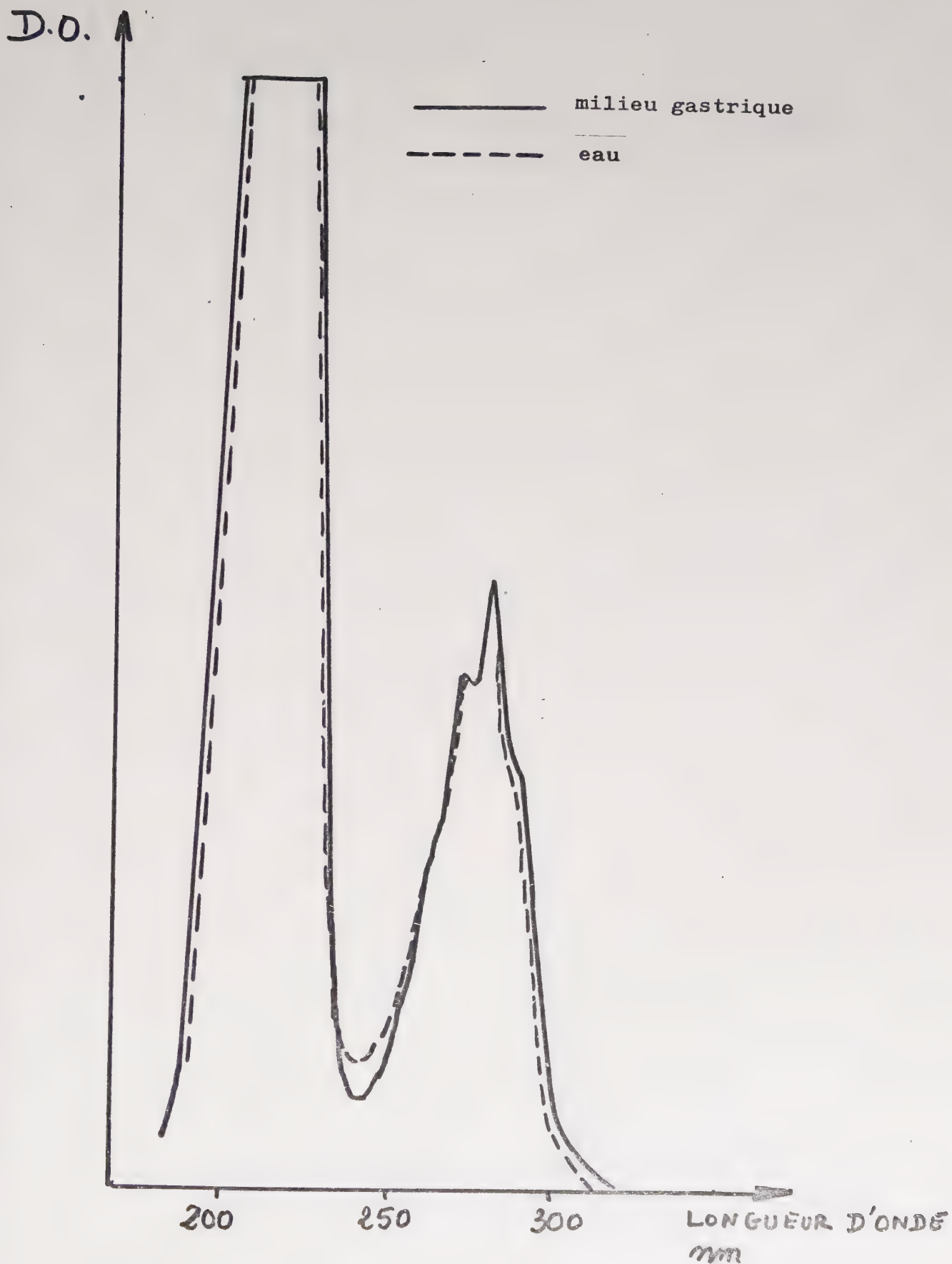
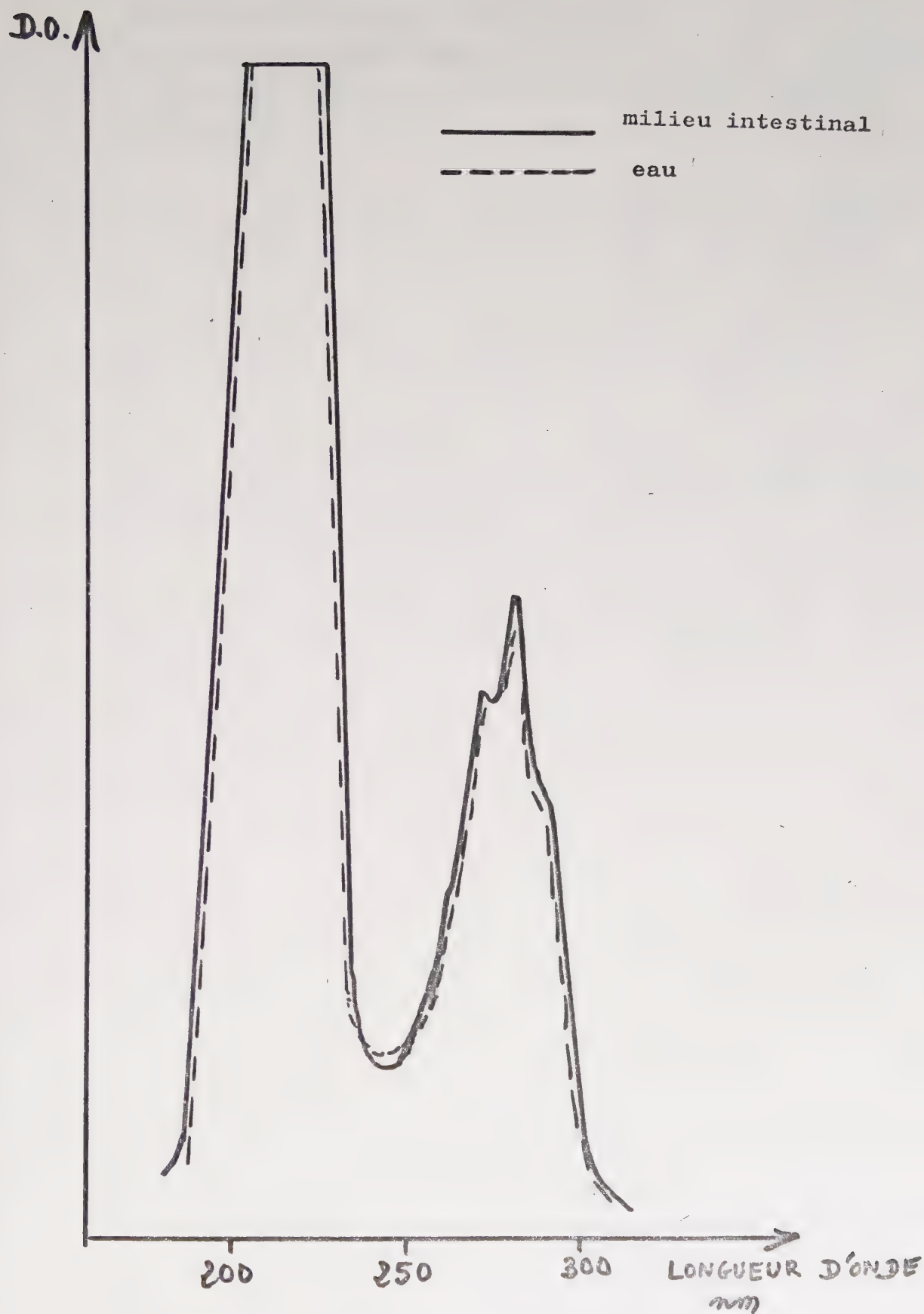


Figure 5 : Spectre d'absorption U.V. du Naftidrofuryl
(solution à 5 mg % dans du milieu intestinal
artificiel)



Dans le cas où la masse totale de Naftidrofuryl placée dans le réacteur est de 600 mg, les prélèvements sont dilués au vingtième si le milieu est l'eau permutée et au dixième si les milieux sont des sucs digestifs artificiels.

Le spectre U.V. du Naftidrofuryl a été reproduit sur la figure 1 ; toutefois, nous nous sommes assurés qu'il n'y avait aucun déplacement du maximum de 283 nm en milieux gastrique et intestinal ; les figures 4 et 5 montrent que les spectres U.V. ne sont pas modifiés. (Ces spectres ont été réalisés sur des solutions à 5 mg %).

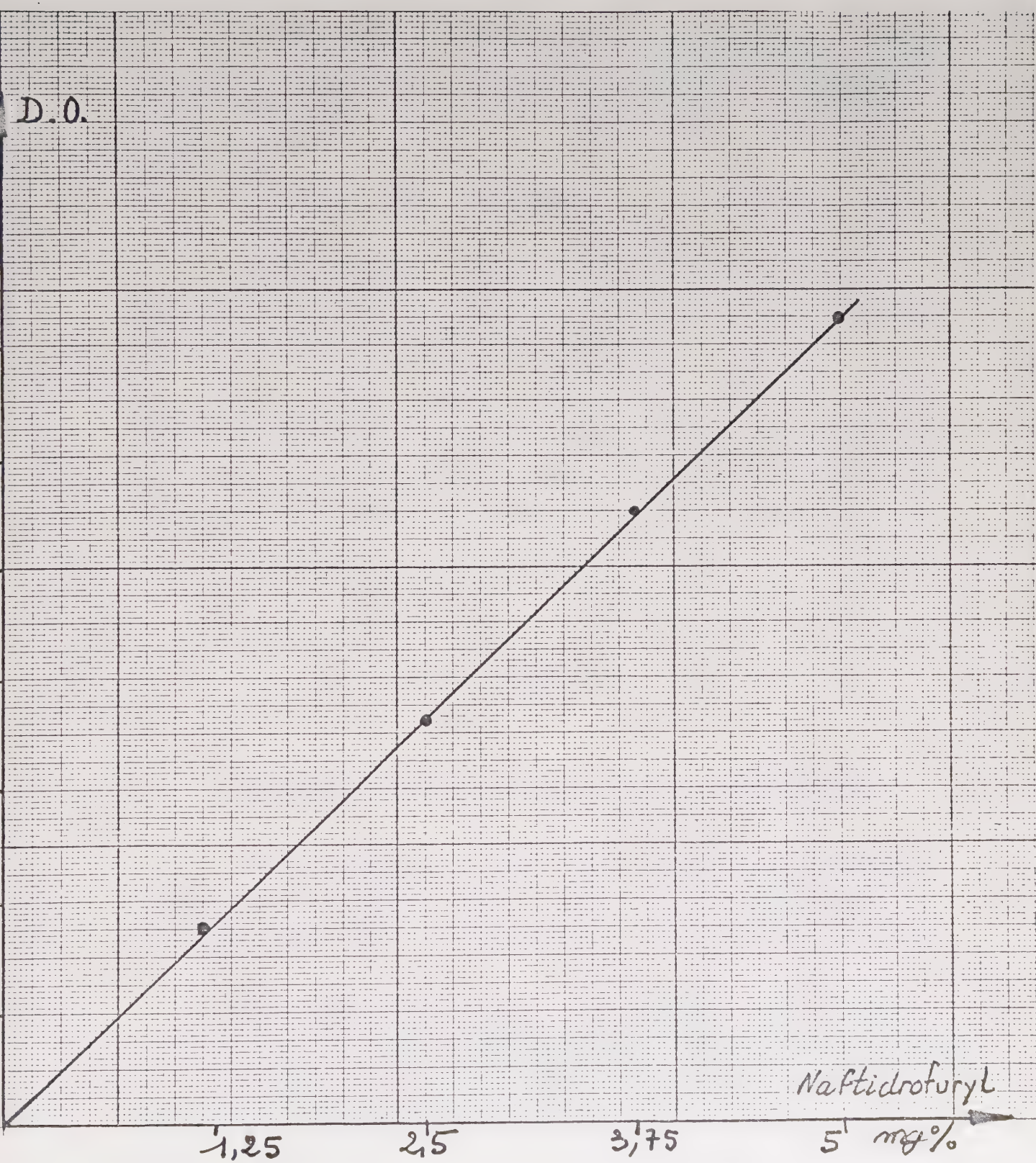
Après étalonnage, nous déterminons graphiquement (figure 6) la concentration C_x en mg/ml du Naftidrofuryl dans l'échantillon analysé.

Nous calculons ensuite la quantité totale Q_x en mg, de Naftidrofuryl libéré au temps du prélèvement :

$$Q_x = C_x \times D \times 600$$

où D est la dilution du prélèvement.

Figure 6 : Dosage U.V. du Naftidrofuryl :
courbe d'étalonnage



1.1.3.1. 5. Expression des résultats

Connaissant la quantité Q_x de Naftidrofuryl libérée au temps de chaque prélèvement, nous pouvons construire une courbe traduisant le profil de dissolution du principe actif en portant :

- en abscisses le temps
- en ordonnées la quantité totale cumulée de Naftidrofuryl dissous au temps t exprimée en pourcentage de la dose contenue dans la prise d'essai.

D'après des résultats obtenus dans le même montage avec d'autres formes pharmaceutiques de Naftidrofuryl, les limites de dissolution convenables pour l'obtention d'une prolongation d'action adéquate peuvent être fixées ainsi :

- . 40 à 60 % de principe actif dissous en 2 h
- . 60 à 80 % de principe actif dissous en 4 h
- . 65 à 90 % de principe actif dissous en 6 h

1.1.3.2. Sélection des meilleurs polymères hydrophiles :

Cette sélection a donc été effectuée en soumettant au test de dissolution décrit ci-dessus les "boudins" fabriqués pour l'essai d'orientation du paragraphe 1.1.2.

Nous rappelons que ces "boudins" ont été préparés à l'aide d'un mélange pulvérulent contenant du Naftidrofuryl et le polymère hydrophile en parties égales ; l'ensemble de ces deux composés représentant 90 à 100 % du mélange (voir tableau 1).

Nous avons utilisé comme milieu d'épreuve l'eau distillée ; nous avons placé dans le panier une masse de "boudins" suffisante pour que la quantité de principe actif soit voisine de 600 mg.

Les prélèvements ont été faits à 2 h , 4 h et 6 h .

Le profil de dissolution du Naftidrofuryl à partir d'une gélule contenant simplement ce principe actif, sert de témoin.

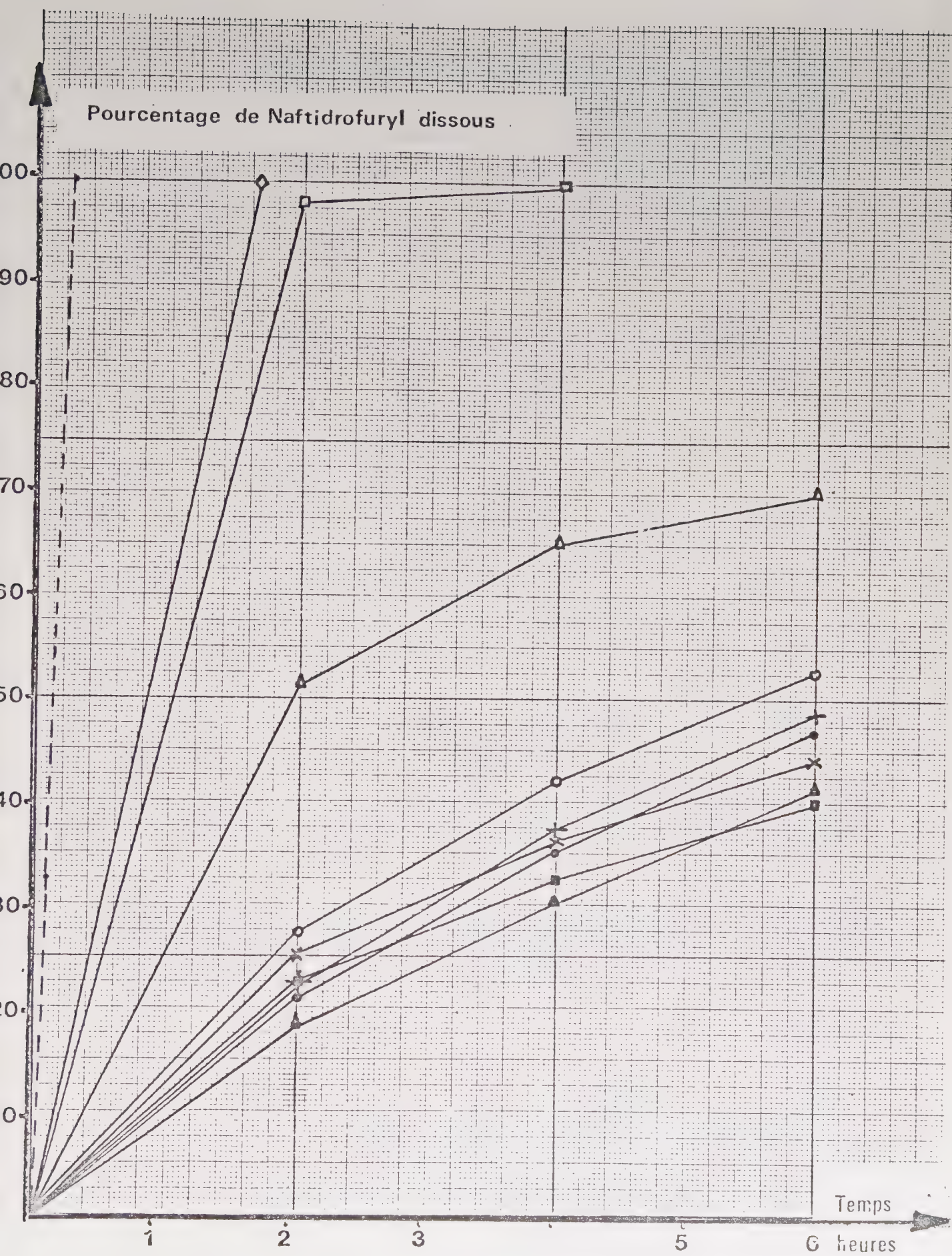
Les courbes de dissolution obtenues, tracées à l'aide de points qui sont la moyenne de 3 essais, sont présentées à la figure 7 .

../..

Figure . : 7 Sélection des meilleurs
polymères hydrophiles

●-----●	pas de polymère hydrophile
x-----x	poudre de gomme adragante
▲-----▲	polygalactomannane
Δ-----Δ	carboxyméthylcellulose
o-----o	hydroxypropylcellulose
+-----+	hydroxyéthylcellulose
●-----●	hydroxypropylméthylcellulose
■-----■	polymère acrylique
□-----□	acétate de polyvinyl
◇-----◇	polyvinylpyrrolidone

Figure 7



L'examen des profils de dissolution nous permet de constater que seulement un certain nombre de formules conviennent : elles libèrent le Naftidrofuryl soit dans les conditions désirées, soit plus lentement ; dans le deuxième cas nous pouvons espérer une libération plus rapide en diminuant la quantité de polymère dans le mélange.

Les polymères retenus sont donc les suivants :

- poudre de gomme adragante
- polygalactomannane
- carboxyméthylcellulose
- hydroxypropylcellulose
- hydroxyéthylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polymère acrylique.

Les autres polymères ne permettent pas une libération suffisamment lente du principe actif :

- soit que très rapidement le boudin s'est désagrégé par dissolution du polymère hydrophile (polyvinylpyrrolidone).

- soit que le principe actif diffuse très rapidement hors du boudin hydraté qui lui persiste pendant 6 heures puisqu'on récupère à la fin du test une masse à consistance de chewing-gum (acétate de polyvinyl).

../..

1.1.3.3. Etude de l'influence de la variation du taux de polymère hydrophile

Afin de situer le taux de polymère hydrophile donnant le profil de dissolution le meilleur pour le cas du Naftidrofuryl nous avons préparé avec un même polymère, différentes formules contenant un taux variable de ce polymère.

Les gélules testées ont été préparées de la façon suivante : tamisage des constituants isolés sur tamis de vide de maille de 0,280 mm, mélange au mortier et remplissage manuel de gélules de taille n° 1 .

Le compresse-doseur est réglé de manière que chaque gélule contienne entre 170 mg et 200 mg de Naftidrofuryl (chiffre connu avec précision dans chaque cas).

Les premiers essais de dissolution présentés au paragraphe précédent ont été pratiqués dans l'eau distillée ; afin d'opérer dans des conditions plus proches de celles que rencontreront dans l'organisme nos gélules à matrice hydrophile nous avons utilisé un milieu avec un gradient de pH en opérant comme il est indiqué dans la méthode générale au paragraphe 1.1.3.1.2.

Les courbes de dissolutions obtenues sont présentées dans les pages suivantes ; chaque courbe est la moyenne de trois essais ; chaque essai est pratiqué simultanément sur 3 gélules (donc une masse d'environ 600 mg de Naftidrofuryl dans le réacteur).

A côté de chaque courbe est indiqué le taux de polymère hydrophile présent dans la formule.

Nos résultats concernent les polymères suivants :

- poudre de gomme adragante : figure 8
- polygalactomannane : figure 9
- hydroxyéthylcellulose : figure 10
- hydroxypropylméthylcellulose : figure 11
- polymère acrylique : figure 12

Nous avons effectué ces expériences avec seulement 5 des 7 polymères sélectionnés car la nature granulométrique des deux autres ne permettait pas d'envisager une fabrication semi-industrielle valable (l'hydroxypropylcellulose en particulier).

../..

Figure 8 : Influence du taux de poudre de
gomme adragante.

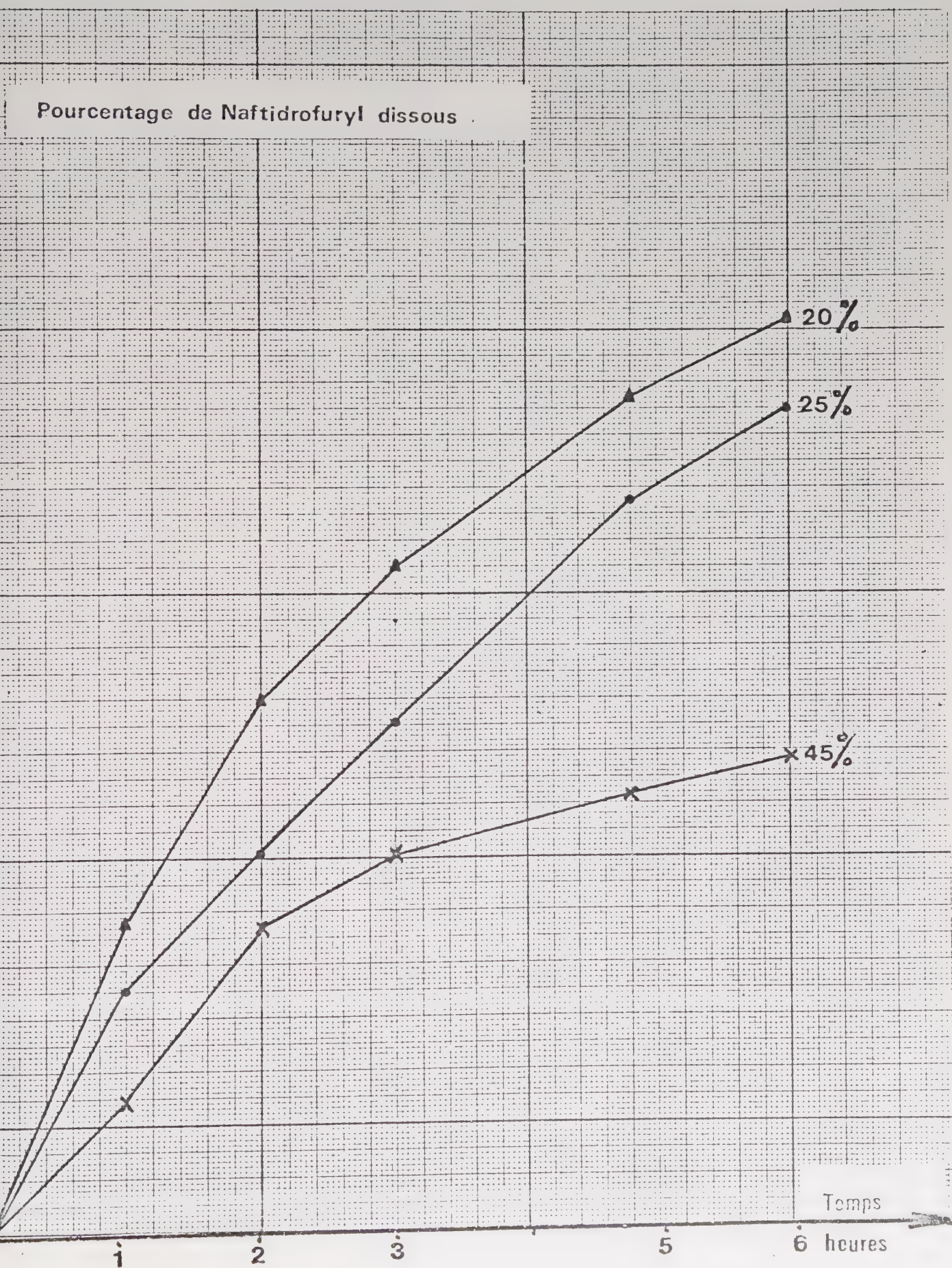


Figure 9 : Influence du taux de polygalactomannane

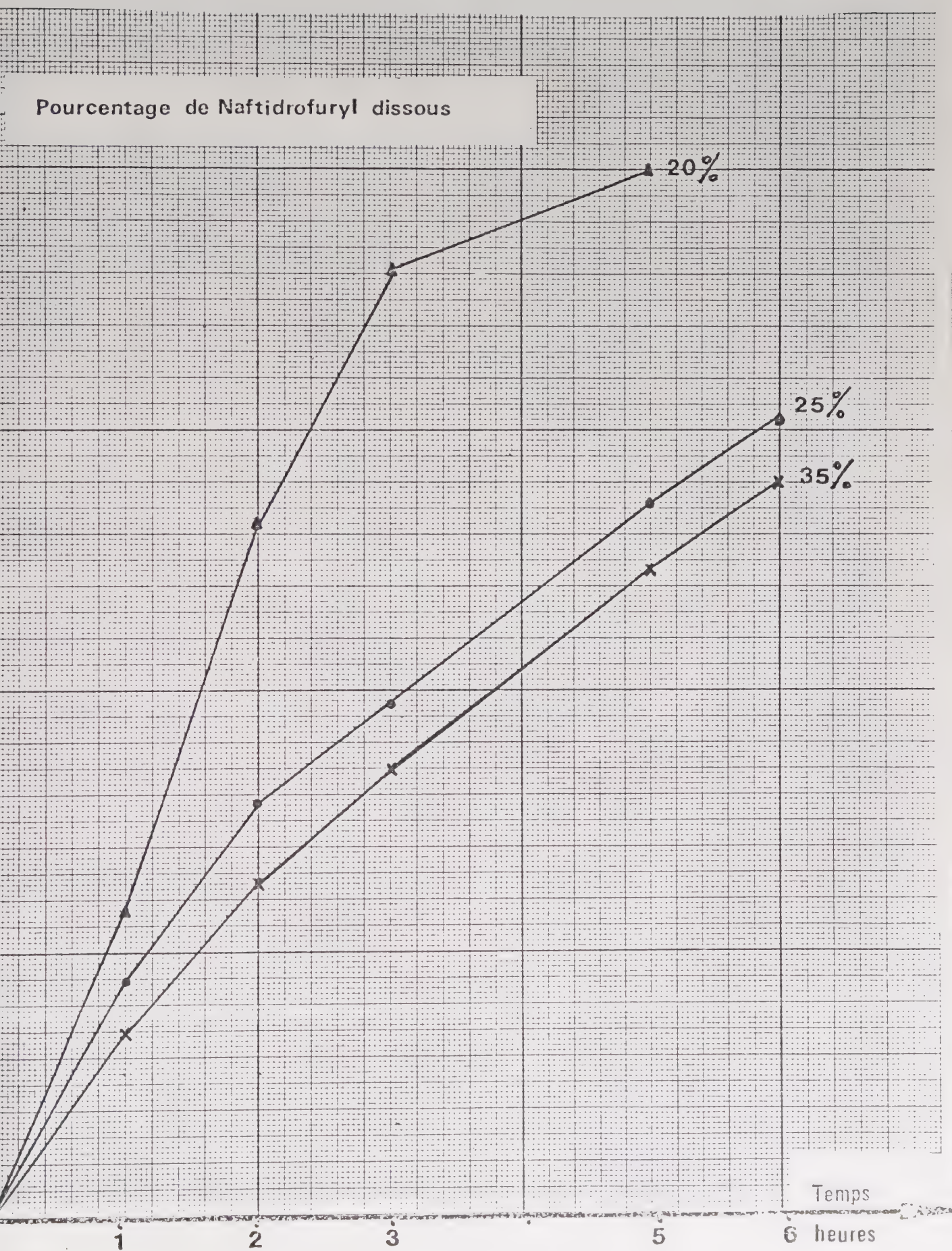


Figure 10 : Influence du taux d'hydroxyéthylcellulose

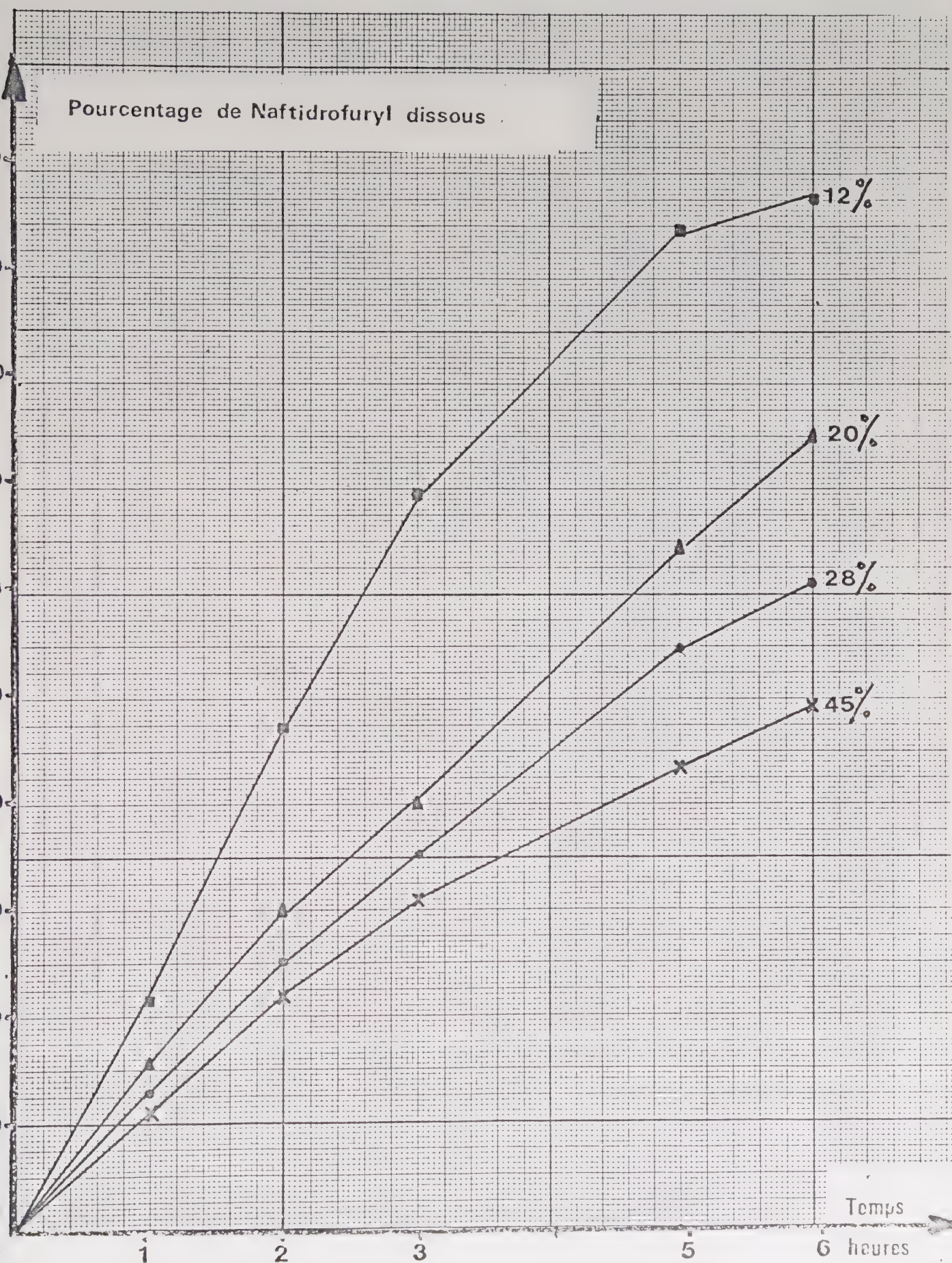


Figure 11 : Influence du taux d'hydroxypropylméthylcellulose

Pourcentage de Naftidrofuryl dissous

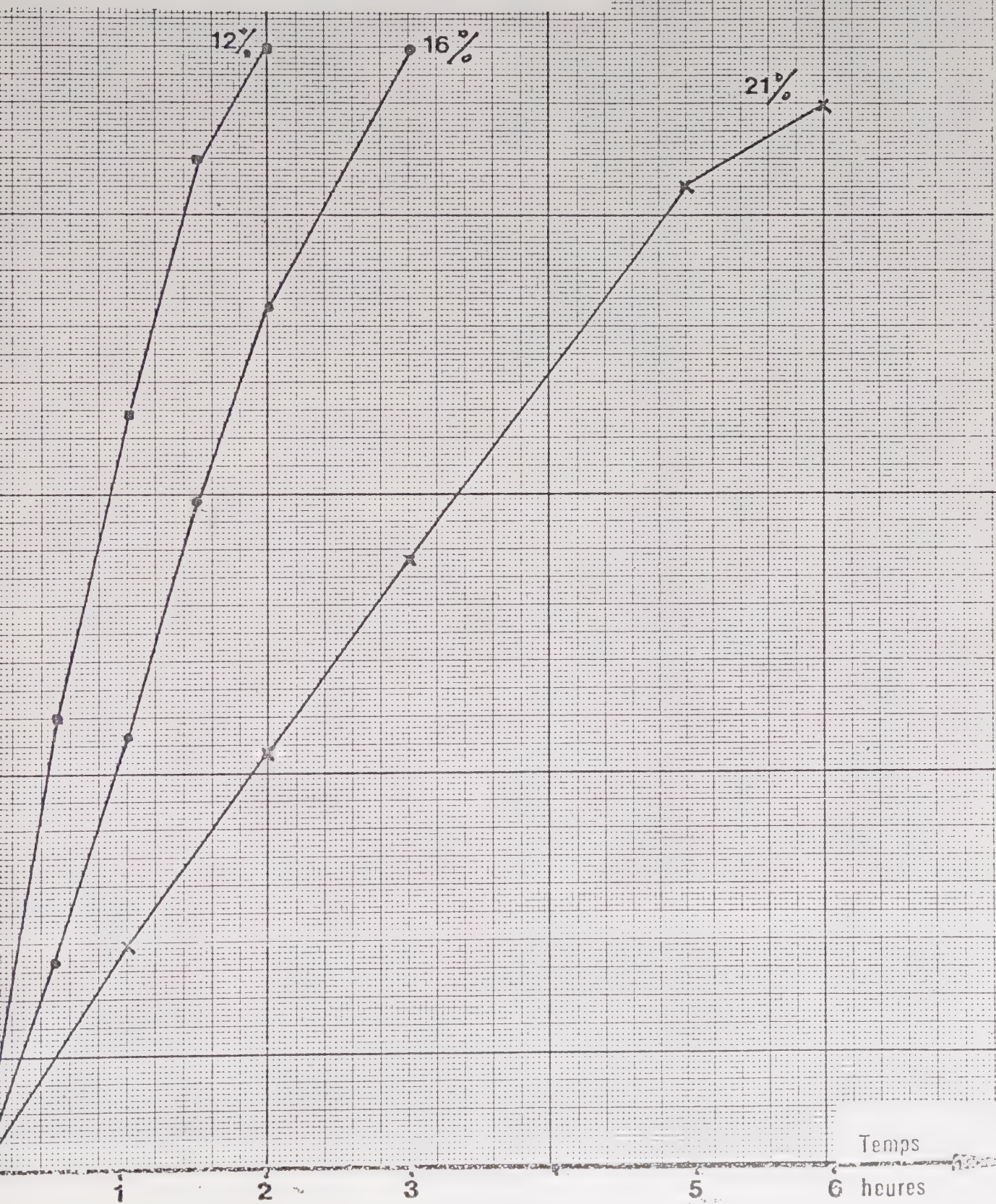
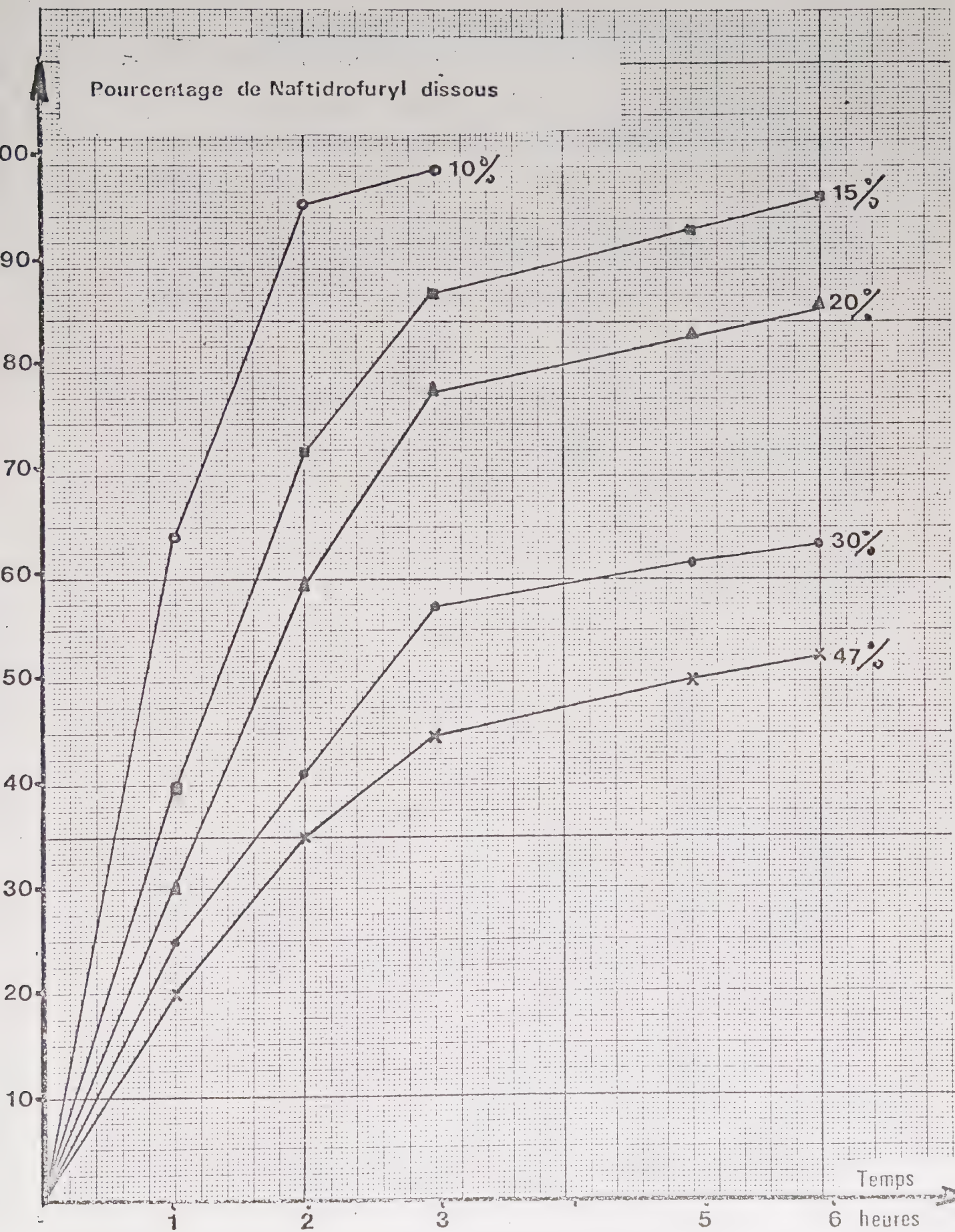


Figure 12 : Influence du taux de polymère acrylique



L'examen des résultats permet de tirer les conclusions suivantes :

. en opérant en milieu à gradient de pH nous constatons toujours une libération ralentie du principe actif

. le taux de polymère hydrophile semble influencer la vitesse de libération du Naftidrofuryl ; plus ce taux augmente, plus la vitesse de libération est ralentie.

Il n'est cependant pas possible au vu de ces courbes de comparer très exactement les profils de dissolution obtenus puisque la préparation manuelle des gélules n'assure pas une bonne constance des conditions de fabrication.

. pour chacun des polymères étudiés le taux optimum pour obtenir une libération en 6 h semble être le suivant :

- poudre de gomme adragante : 20 %

- polygalactomannane : 25 %

- hydroxyéthylcellulose : 20 %

- hydroxypropylméthylcellulose : 21 %

- polymère acrylique : 20 % (toutefois dans le cas de ce polymère les courbes de dissolution montrent un plateau à partir du temps 3 heures ; ce plateau peut s'expliquer par le fait que la viscosité des solutions de ce polymère augmente avec le pH pour atteindre un maximum au voisinage d'un pH de 6) (51).

../..

1.1.3.4. Etude de la libération du Naftidrofuryl à partir de gélules à matrice hydrophile préparées par remplissage par arasement

Jusqu'ici ces essais présentés ont été effectués avec des gélules préparées manuellement avec un compresseur ; par ce procédé nous plaçons dans l'enveloppe de gélatine un boudin de poudre légèrement compactée ; cette compaction n'est le plus souvent possible qu'en présence d'un adjuvant approprié.

Il nous a donc semblé intéressant de vérifier que le ralentissement de la vitesse de dissolution du Naftidrofuryl constatée dans ces conditions pouvait aussi être obtenu avec des gélules à matrice hydrophile remplies par arasement avec un mélange contenant exclusivement le principe actif et le polymère hydrophile.

Nous avons donc rempli des gélules de taille 0 à l'aide d'un gélulier officinal (remplissage à la carte). Le gélulier se compose d'un socle fixe et de plaques mobiles transparentes, percées de trous de diamètre correspondant aux gélules. Ces plaques sont mobiles autour d'un axe central, elles peuvent ainsi occuper trois niveaux différents. Les gélules séparées de leur couvercle et disposées dans les trous affleurent la plaque supérieure. La poudre est versée sur la plaque garnie de gélules puis est répartie à l'aide d'une carte. Puis on procède à la fermeture et à l'éjection des gélules par rotation de la plaque.

Nous avons utilisé des enveloppes de gélatine de taille 0 afin de disposer d'un volume de remplissage suffisant pour avoir une dose convenable de principe actif.

Les essais ont été pratiqués sur des mélanges Naftidrofuryl - Polygalactomannanes et Naftidrofuryl - Hydropropylméthylcellulose à l'exclusion de tout autre composant (il est inutile d'utiliser dans ce cas du palmitostéarate de glycérol puisqu'il n'est pas nécessaire d'obtenir de compaction)

Les profils de dissolution obtenus sont présentés aux figures 13 et 14 ; les conditions opératoires du test de dissolution sont les mêmes que ci-avant : milieu avec gradient de pH, 3 essais sur une prise de 3 gélules.

L'examen des courbes moyennes obtenues montre que dans ces conditions aussi la dissolution du Naftidrofuryl est ralentie et ceci d'autant plus que le taux de polymère dans le mélange est élevé.

Pour le Polygalactomannane les deux séries d'essais à 35 % avec compresseo-doseur d'une part (figure 9) et sans compresseo-doseur d'autre part (figure 13), de même que pour l'Hydroxypropylméthylcellulose l'essai avec compresseo-doseur au taux de 21 % (figure 11) et l'essai sans compresseo-doseur au taux de 20 % (figure 14), montrent un léger effet positif sur la libération prolongée dans le cas du compresseo-doseur.

../..

Figure 13 : Influence du taux de polygalactomannane
(remplissage par arasement)

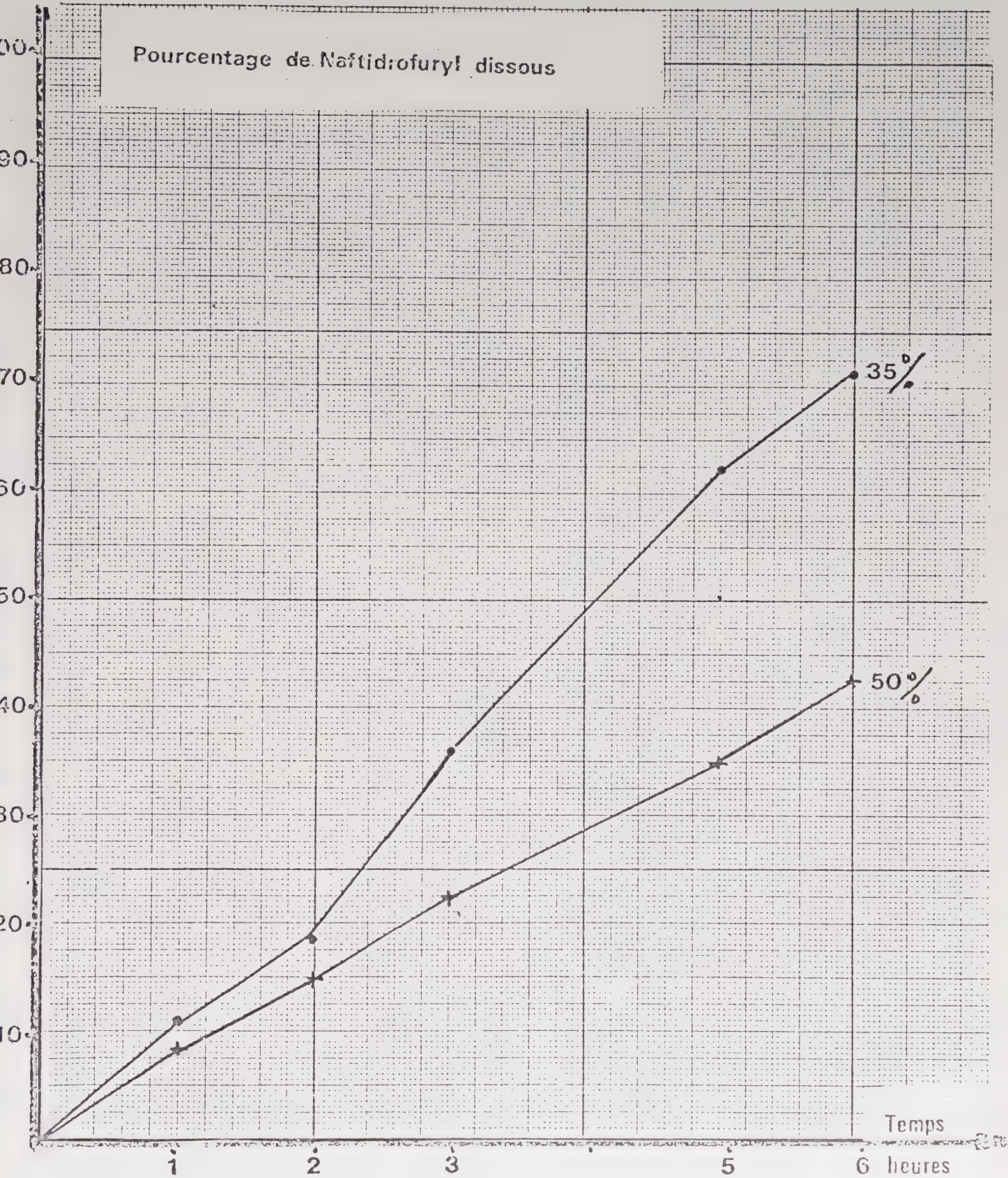
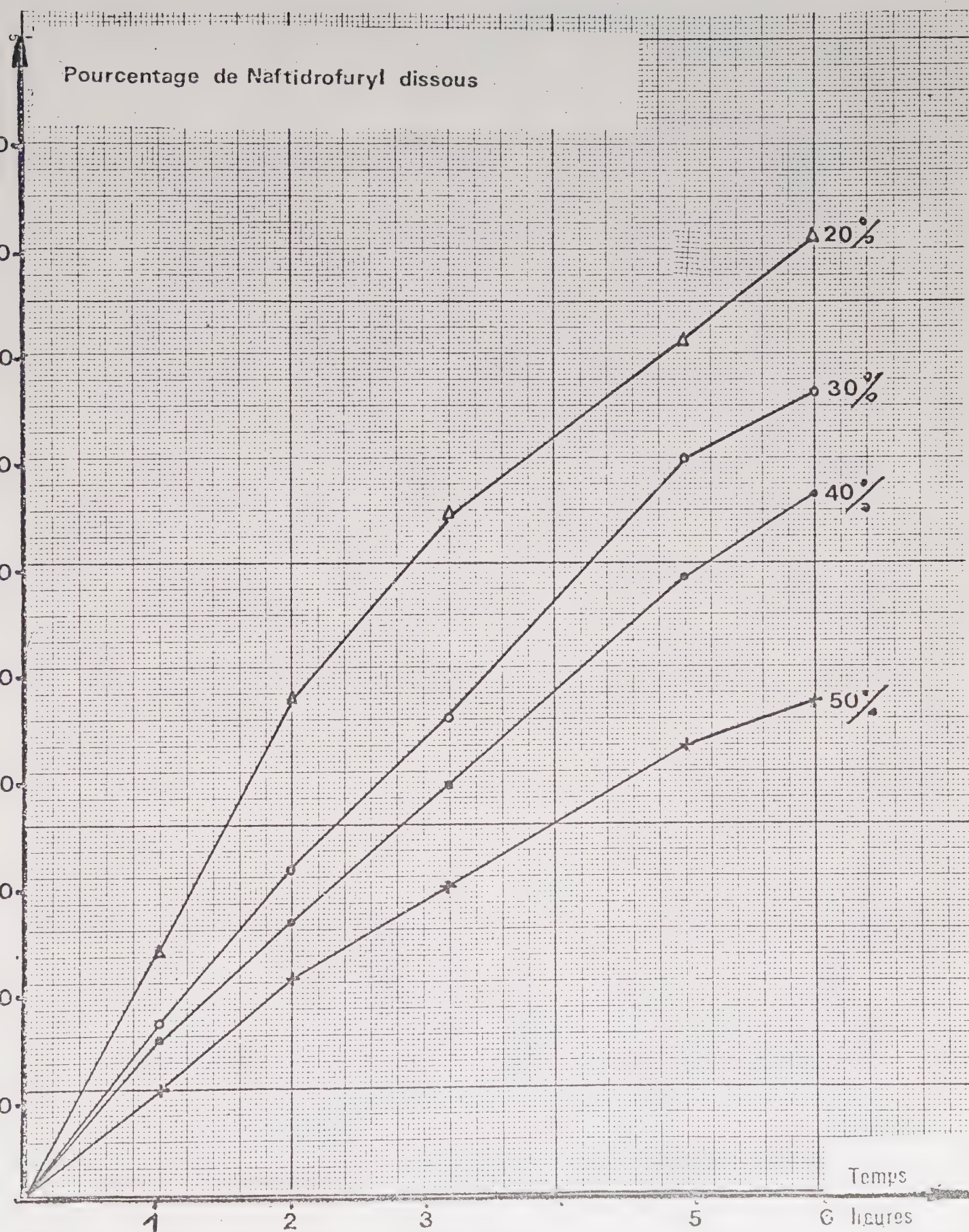


Figure 14 : Influence du taux d'Hydroxypropylméthylcellulose
(remplissage par arasement)



1.1.3.5. Influence du mode opératoire du test de dissolution in vitro

Certains auteurs ont émis des critiques au sujet de la méthode du panier rotatif (94) ; ils ont signalé que des particules insolubles provenant du délitement de la forme pharmaceutique contenue dans le panier pouvaient obstruer la grille ; ceci entraîne un ralentissement de la dissolution du principe actif. Nous pouvons donc dans notre cas penser que le gel formé par le polymère hydrophile obstrue les mailles du panier et surtout que le panier facilite la non-dispersion du boudin ; si ceci se produit il est bien évident que l'effet retard constaté in vitro ne sera pas retrouvé in vivo puisqu'il est dû à un effet de l'appareillage.

Pour mieux définir ces phénomènes, nous avons réalisé l'expérience suivante :

Des gélules ont été remplies au compresse-doseur avec un mélange pulvérulent contenant 20 % de poudre de gomme adragante ; nous avons effectué :

- des tests de dissolution selon le procédé général présenté au paragraphe 1.1.3.1. .

- des tests de dissolution avec un montage modifié, schématisé sur la figure 15 . Le fond du réacteur est garni d'une calotte en plastique sur laquelle sont fixées des pointes qui permettent de tisser in situ avec un fil de nylon un "filet" à très larges mailles ; les gélules sont en quelque sorte coincées sous le fil de nylon ce qui permet de les maintenir immergées au fond du réacteur sans utiliser de panier.

L'agitation du milieu d'épreuve est obtenue grâce à un agitateur à ancre placé de telle manière que la partie supérieure des deux branches de l'ancre soit au niveau de la surface du liquide (figure 15) ; cet agitateur est relié au moteur précédemment décrit qui tourne à 60 tours par minute.

Le reste du mode opératoire est inchangé : emploi d'un milieu avec gradient de pH et conditions de prélèvement précédemment définies.

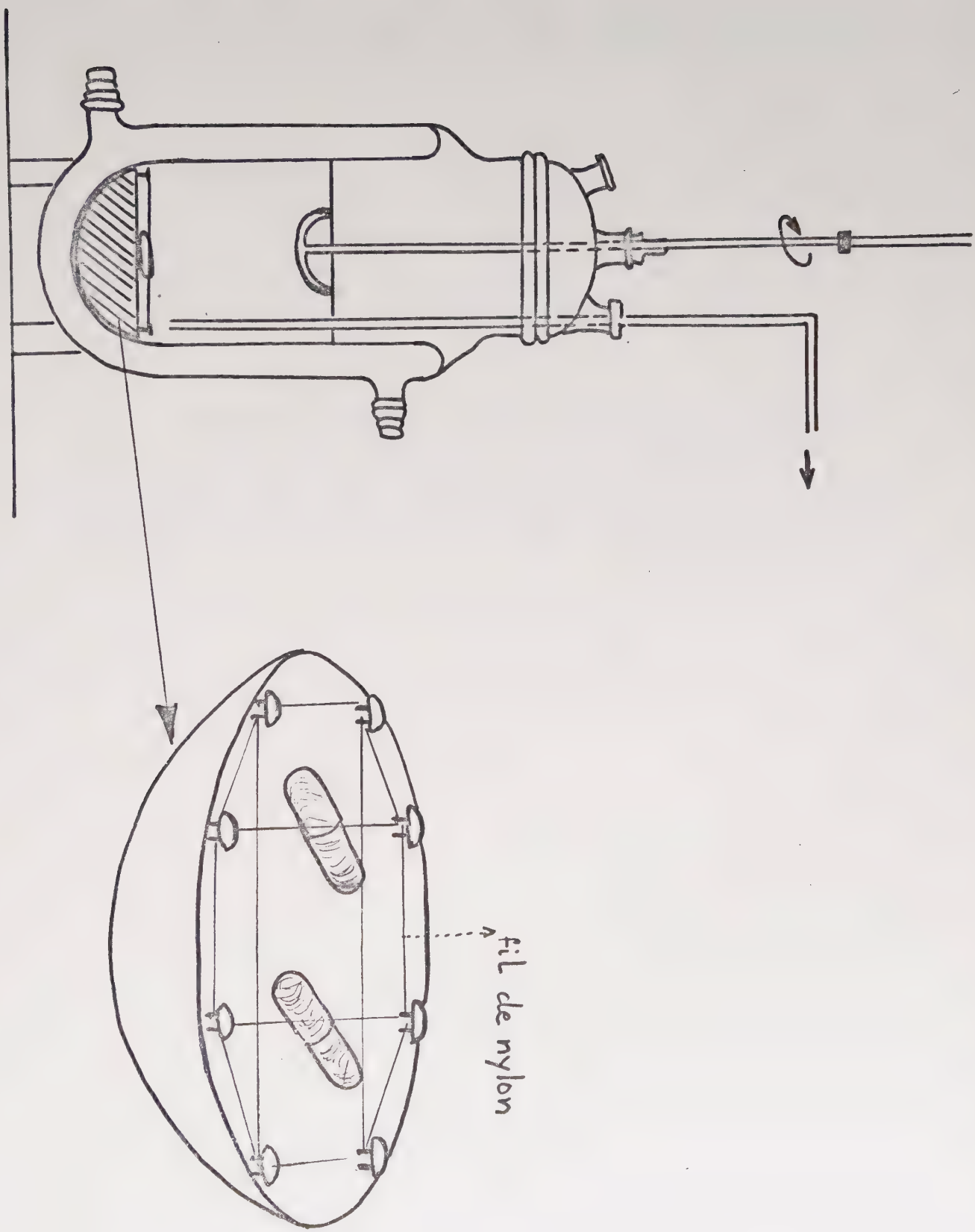
Nous avons constaté que les gélules placées dans le réacteur contenant le support spécial voient leur enveloppe de gélatine disparaître en environ 5 minutes ; simultanément l'air contenu à l'intérieur de l'enveloppe ou dans la poudre s'échappe, entraînant une légère érosion du boudin en cours de gélification.

Les boudins s'hydratent très rapidement (au moins en surface) , ce qui provoque une augmentation de leur poids donc une diminution de leur tendance à flotter et ils ne sont pas coupés par le fil de nylon.

Les tests de dissolution ont été pratiqués sur une prise d'essai de 3 gélules traitées simultanément. Lors des prélèvements nous avons soigneusement veillé à ne pas diriger l'écoulement du milieu neuf, sur les matrices hydrophiles au fond du réacteur.

../..

Figure 15 : Test de dissolution : modification de montage.



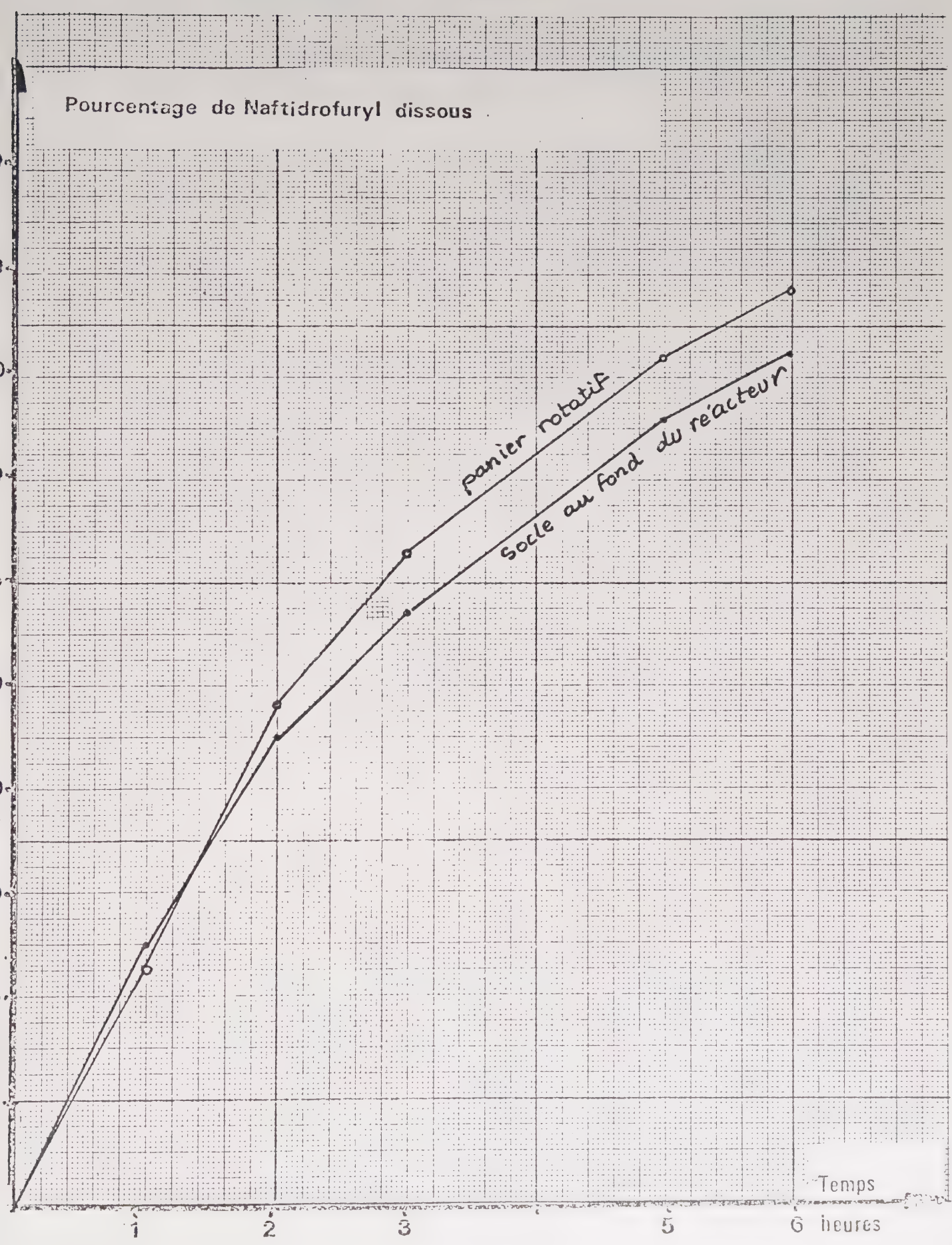
Les profils de dissolution obtenus sont présentés sur la figure 16 ; les courbes sont chacune la moyenne de deux essais.

L'examen des résultats obtenus montre que le panier ne paraît jouer aucun rôle dans l'obtention de la libération prolongée ; les boudins à surface gélifiée se forment de la même façon au fond du réacteur et assurent une dissolution progressive du Naftidrofuryl en plus de 6 heures.

Bien plus même la courbe obtenue avec le panier rotatif montre une dissolution légèrement plus rapide, certainement parce que l'agitation obtenue au niveau de la forme placée dans le panier est alors plus intense.

../..

Figure 16 : Dissolution du Naftidrofuryl à partir de gélules contenant 20 % de poudre de gomme adragante.



1.1.4. Conclusions :

Au terme de l'exposé de ce premier groupe de résultats, nous pouvons dire que :

- la réalisation de gélules à "matrice hydrophile" semble possible ; en effet certains polymères hydrophiles forment au contact de l'eau un gel suffisamment visqueux pour éviter le délitement du contenu de la gélule après dissolution de l'enveloppe.

- à partir de la matrice hydratée obtenue le principe actif diffuse lentement et se solubilise progressivement dans le milieu d'épreuve ; cette vitesse de libération semble dépendre de la quantité de polymère contenue dans le mélange pulvérulent. Toutefois, avec un taux de polymère assez faible (20 à 30 %) on peut ralentir convenablement la libération in vitro du Naftidrofuryl (principe actif assez soluble) ; ce faible taux de polymère nécessaire permet d'envisager l'application du procédé à des principes actifs dont la posologie est assez élevée : dans le cas du Naftidrofuryl il est possible de préparer des gélules de taille n° 1 dosées à 200 mg de principe actif.

1.2. Préparation de gélules à matrice hydrophile avec divers principes actifs :

Nous venons de présenter un certain nombre d'expériences qui montrent que, grâce à la présence d'un polymère hydrophile dans la matrice de gélules à base de Naftidrofuryl, la vitesse de libération in vitro de ce principe actif est ralentie.

Le but des essais dont les résultats sont exposés dans ce chapitre, est de prouver qu'en présence des mêmes polymères d'autres principes actifs solubles ou peu solubles sont aussi libérés progressivement in vitro à partir de gélules à matrice hydrophile.

Nous avons choisi les composés suivants :

- Salicylate de sodium
- Acide acétylsalicylique
- Phénobarbital

Dans le cas des deux derniers principes actifs une étude comparative avec des formes pharmaceutiques à libération prolongée commercialisées a été possible.

1.2.1. Essais avec le Salicylate de sodium

Le Salicylate de sodium est un produit très soluble ; nous avons utilisé un lot de Salicylate de sodium en poudre pour préparer nos gélules. Les deux formules étudiées sont les suivantes :

	Formule S ₁	Formule S ₂
Salicylate de sodium	70 %	60 %
Hydroxypropylméthylcellulose	30 %	40 %

Avec chacun de ces deux mélanges nous avons rempli, à l'aide d'un gélulier officinal, quelques gélules de taille 00.

Les gélules S₁ contiennent 488 mg de mélange donc 350 mg de Salicylate de sodium.

Les gélules S₂ contiennent 575 mg de mélange donc 345 mg de salicylate de sodium.

Le test de dissolution est pratiqué sur une prise d'essai de deux gélules ; le milieu d'épreuve est un milieu avec gradient de pH.

Pour doser le salicylate de sodium dissous au temps des prélèvements nous avons utilisé un dosage spectrophotométrique en lumière U.V. à la longueur d'onde de 300 nm (32). Une courbe d'étalonnage est tracée avec des solutions aqueuses étalons de concentration croissante en salicylate de sodium; les prélèvements sont photométrés après dilution convenable.

La figure 16 bis montre les résultats obtenus, chaque courbe étant la moyenne arithmétique de 3 essais.

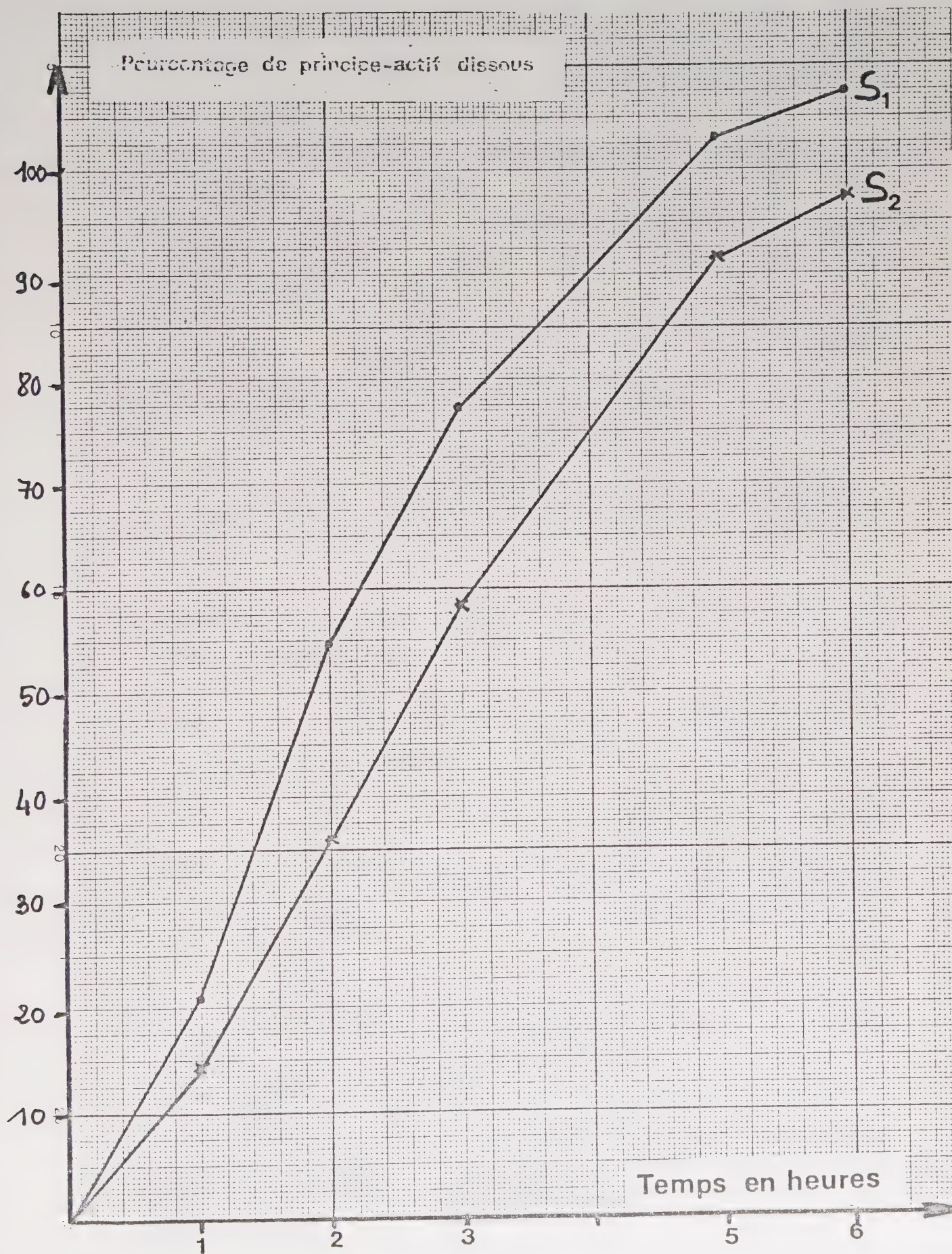
1.2.2. Essais avec l'acide Acétylsalicylique :

L'acide Acétylsalicylique est un principe actif peu soluble ; nous avons utilisé pour nos essais un lot d'Aspirine moulinée (RHODINE^R) (cf. page 225).

Les formules des gélules préparées par remplissage manuel avec un gélulier officinal sont indiquées dans le tableau suivant :

.../...

Figure 16 bis : Dissolution du Salicylate de sodium
à partir de gélules à matrice hydrophile



Tableau

Lot		A ₁	A ₂	A ₃
Fabrication		manuelle	manuelle	manuelle
Taille gélule		0	0	0
FORMULE	Aspirine	100 %	80 %	50 %
	Hydroxy-propylméthyl cellulose	0	20 %	50 %
mg de poudre		300	371	360
mg d'Aspirine		300	294	180

Nous avons en outre soumis au test de dissolution deux préparations commerciales d'Aspirine prises comme référence :

- forme C₂ : comprimés à action prolongée contenant 500 mg d'Aspirine microencapsulée.
- forme C₃ : gélules à action prolongée contenant 400 mg d'un mélange d'Aspirine et d'Aspirine microencapsulée.

Le test de dissolution a été pratiqué sur une prise d'essai de 2 gélules pour les formes fabriquées au laboratoire, sur une prise d'essai d'une unité dans le cas des formes commerciales.

Le montage utilisé est le même que celui décrit précédemment ; le mode opératoire est lui-même pratiquement identique. Toutefois nous avons opéré pendant les 6 h du test uniquement en milieu gastrique ; nous avons fait cette modification car lorsque le pH augmente il se produit plus facilement une hydrolyse de l'acide Acétylsalicylique qui empêche de mettre en oeuvre une méthode spectrophotométrique simple de dosage.

Le dosage du principe actif dissous est réalisé rapidement en mesurant à 277 nm la densité optique des prélèvements. Une courbe d'étalonnage est construite en mesurant l'absorption de solutions étalons d'acide Acétylsalicylique en milieu gastrique préparées par dilution d'une solution mère à 10 mg % d'acide Acétyl-salicylique en milieu gastrique elle-même préparée à partir d'une solution d'Aspirine à 100 mg/100 ml dans l'éthanol à 96° .

La figure 16^{ter} montre les courbes de dissolution obtenues (moyenne arithmétique de 3 essais).

1.2.3. Essais avec du Phénobarbital

Le Phénobarbital est un principe actif très peu soluble nous avons préparé une formule P₁ de gélules à matrice hydrophile de composition suivante :

Phénobarbital	72 %
Hydroxypropylméthylcellulose	18 %
Palmito stéarate de glycérol	10 %

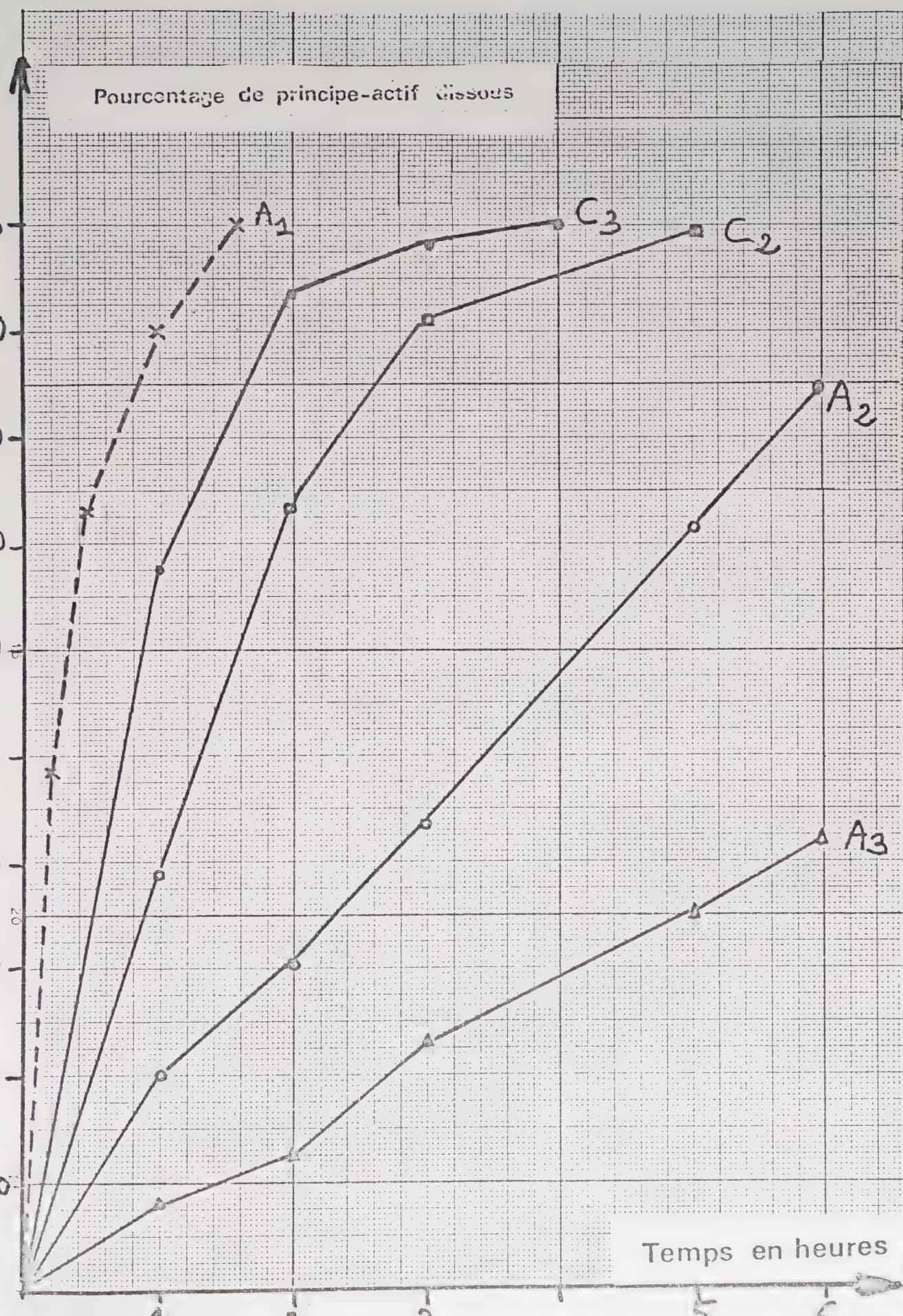
On remplit avec un compresse doseur approprié des gélules de taille 4 ; ces gélules sont dosées à 100 mg de Phénobarbital.

Ces gélules seront comparées avec des comprimés commerciaux L₁ à action prolongée dosés à 100 mg de Phénobarbital.

Le test de dissolution est pratiqué avec un milieu à gradient de pH , la prise d'essai est de 1 forme galénique.

.../...

Figure 16 ter : Dissolution de l'acide Acétylsalicylique à partir de gélules à matrice hydrophile



La méthode de dosage du Phénobarbital utilisée est celle proposée par l'U.S.P. (109). Le principe est le suivant : dosage par mesure de l'absorption à une longueur d'onde de 240 nm des prélèvements dilués avec une solution tampon de pH 9,6 contenant 5 % d'éthanol à 96° .

Les valeurs nécessaires pour tracer la courbe d'étalonnage sont mesurées sur des dilutions d'une solution mère de Phénobarbital dans le tampon pH 9,6 contenant 5 % d'éthanol à 96° .

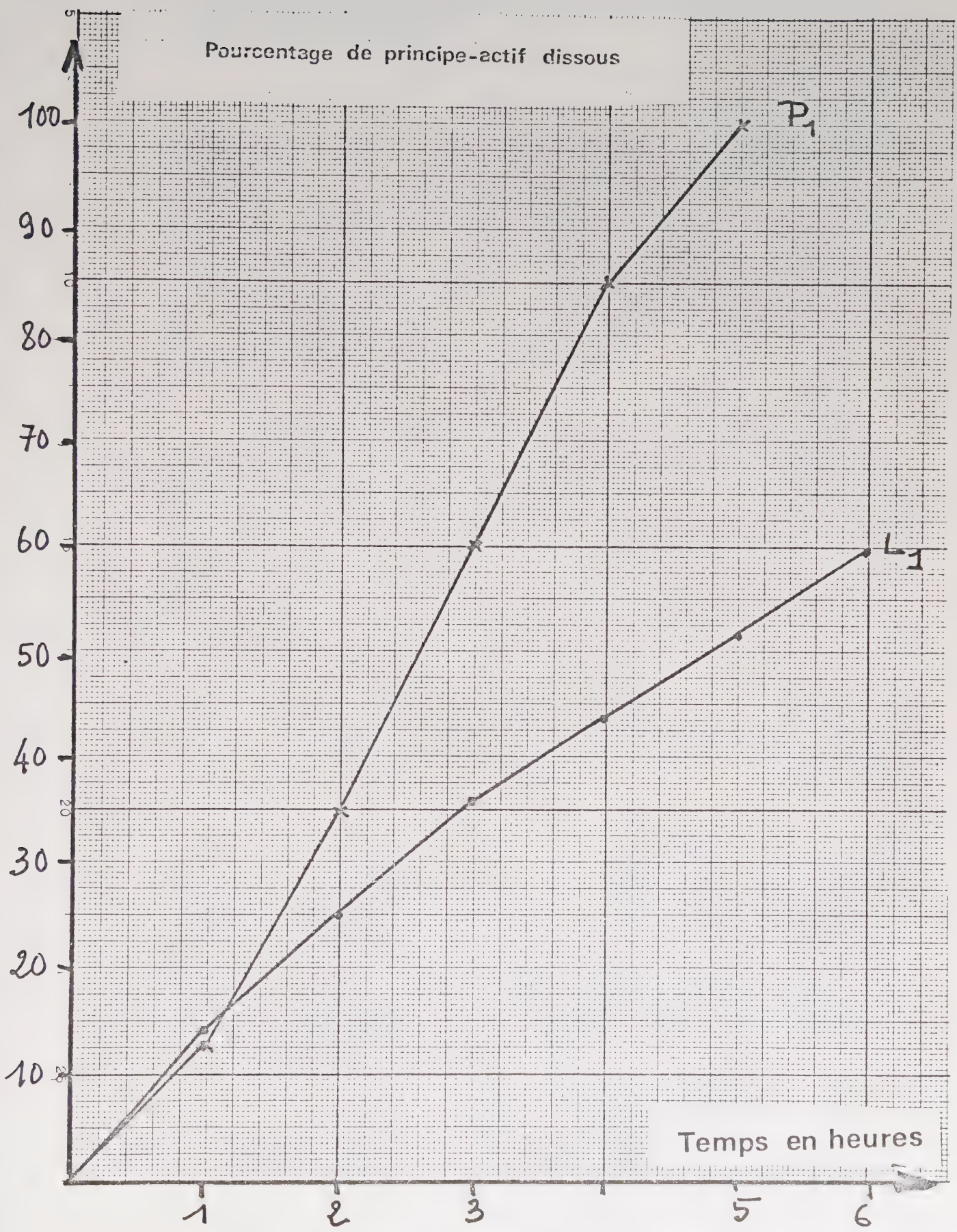
La figure 17 représente les courbes de dissolution moyennes obtenues après 3 essais.

1.2.4. Conclusions :

Cette série d'essais montre que la fabrication de gélules à matrice hydrophile est applicable à différents principes actifs de solubilité variée. Dans le cas des principes actifs peu solubles nous croyons pouvoir dire que le taux de polymère nécessaire est faible il devient plus important dès que la solubilité du principe actif augmente (salicylate de sodium).

En fait s'il semble en général possible de ralentir la libération des principes actifs en les incorporant dans une gélule à matrice hydrophile, le procédé galénique est surtout limité par la nature de la substance active : la solubilité et la posologie de celle-ci doivent être telles que l'on puisse placer dans une enveloppe de gélatine (dont la taille maximum utilisable chez l'homme est le n° 0) la dose de principe actif, le polymère hydrophile à un taux adéquat et les divers adjuvants de fabrication.

Figure 17 : Dissolution du Phénobarbital à partir de gélules à matrice hydrophile



2. ETUDE DE LOTS DE GELULES A MATRICE HYDROPHILE PREPARES SEMI-INDUSTRIELLEMENT

Les expériences que nous avons réalisées et dont les résultats sont exposés au chapitre précédent, montrent qu'une libération prolongée du principe actif peut être obtenue par réalisation d'une gélule à matrice hydrophile ; en effet une gélule remplie avec un mélange de principe actif et de polymère gonflant hydrophile ne se délite pas dans l'eau, mais donne un "boudin" gélifié à partir duquel le principe actif diffuse lentement.

Jusque-là nos essais ont été effectués sur des gélules obtenues par remplissage manuel des enveloppes de gélatine soit avec un compresse-doseur, soit par arasement avec un gélulier officinal ; il nous a donc paru nécessaire d'envisager la possibilité d'un développement industriel en réalisant la fabrication de lots pilotes sur certaines machines automatiques à remplir les gélules.

L'obtention de ces lots pilotes nous a permis d'étudier un certain nombre de paramètres qu'il n'était pas valable d'étudier sur des petits lots manuels, obtenus au laboratoire.

Dans un premier chapitre nous ferons un rappel sur le principe de fonctionnement des différentes machines à remplir les gélules. Puis dans les chapitres suivants, nous exposerons les résultats obtenus avec deux types de machines : d'une part une machine fonctionnant selon le principe du compresse-doseur, d'autre part une machine à vis doseuse.

2.1. Les machines industrielles à remplir les gélules

Les avantages de la forme pharmaceutique gélule ont déjà été soulignés (79) (96) : absence de goût et d'odeur, neutralité physiologique de la capsule, libération optimale des substances actives, facilités de déglutition, possibilité de différenciation par une variété de coloris (bien que les combinaisons possibles soient maintenant réduites du fait des soupçons portés sur des colorants de plus en plus nombreux).

Le développement de cette forme (qui a définitivement supplanté les cachets) a été essentiellement favorisé par les améliorations des méthodes de remplissage et de fermeture qui, contrairement aux premières méthodes manuelles ou semi-automatiques, permettent d'utiliser des procédés totalement automatiques avec un débit horaire important de produit fini.

Quel que soit le procédé de remplissage utilisé, le cycle de travail de ces machines reproduit les opérations suivantes :

- alimentation de la machine en gélules vides
- ouverture de la gélule vide
- remplissage du corps de la gélule
- fermeture et éjection de la gélule remplie

L'étape importante et qui différencie entre elles les différentes machines est l'opération de remplissage.

../..

Trois procédés principaux de remplissage peuvent être mis en oeuvre :

- remplissage par arasement
- remplissage par vis doseuse
- remplissage par compresse-doseur

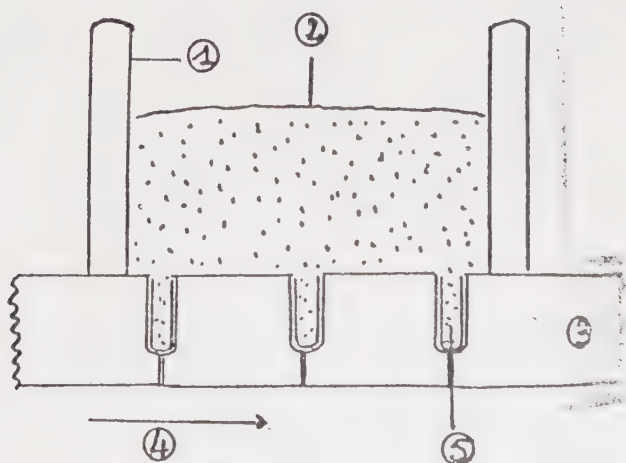
Nous ne ferons ici qu'un rappel du principe de chaque procédé ; d'autres détails peuvent être trouvés dans les publications que nous avons consultées (33) (60) (106) (50) (76) (79) (96) (139)

2.1.1. Procédé par arasement

2.1.1.1. Arasement proprement dit :

Dans ce dispositif le corps de la gélule est placé dans les alvéoles d'un plateau de remplissage rotatif de telle sorte que son bord supérieur y affleure. Ce plateau passe sous une trémie d'alimentation d'où s'écoule la poudre qui va remplir en totalité la partie inférieure de la gélule, l'arasement étant réalisé par simple rotation du plateau.

Figure 17 bis



Principe de l'arasement

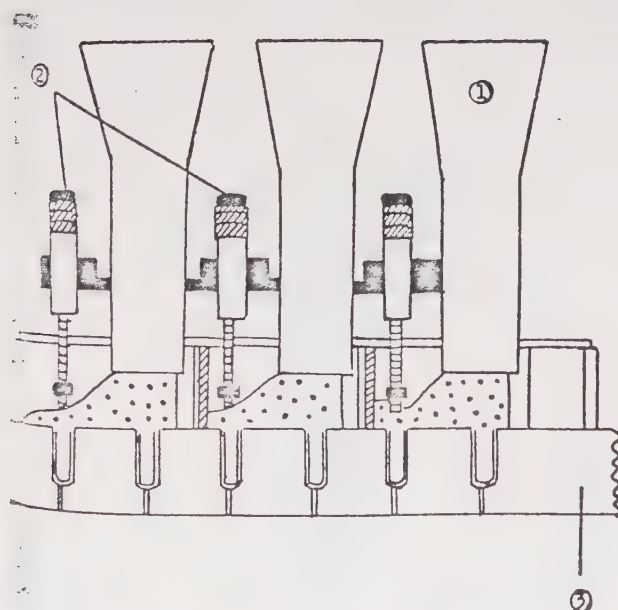
1. Trémie d'alimentation - 2. Poudre - 3. Disque de rotation des corps des gélules - 4. Direction de rotation du disque - 5. Corps de la gélule rempli.

C'est donc le corps de la gélule qui sert de dispositif de dosage et celui-ci doit être complètement rempli.

2.1.1.2. Arasement et bourrage

Pour améliorer le procédé précédent ont été construites des machines qui en plus du simple remplissage par arasement réalisent un bourrage de la poudre dans le corps de la gélule à l'aide de pistons de bourrage ; ceux-ci par des mouvements successifs rapides de montée et de descente, bourrent le produit à remplir toujours à un niveau régulier, dans la partie inférieure de la capsule.

Figure 18



Principe du bourrage

1. Trémie de remplissage - 2. Piston de remplissage -
3. Plaque de réception des corps des gélules.

Ce dispositif est surtout utilisé lorsque la densité du produit pulvérulent à répartir est faible.

.../...

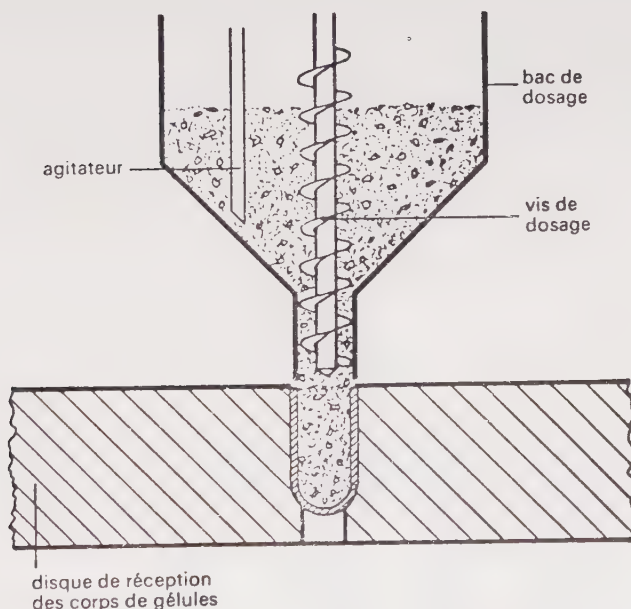
2.1.2. Remplissage par vis doseuse :

Le dosage par vis sans fin s'emploie pour tous les produits pulvérulents et finement granuleux montrant un bon écoulement ; il convient particulièrement bien aux poudres n'acceptant pas une compression.

La vis doseuse est placée à la partie inférieure d'une trémie contenant le mélange pulvérulent et venant au contact du plateau contenant les gélules. Le poids de poudre qui remplit le corps de la gélule est fonction de deux variables : le pas de la vis doseuse et le nombre de tours effectués.

Figure 19

Procédé de dosage à vis sans fin.



Cette méthode permet de garnir la gélule en quantité de poudre variable ; ce n'est donc pas le corps de la gélule qui assure le dosage bien que son remplissage soit réalisé simultanément au dosage.

2.1.3. Remplissage par compresseo-doseur :

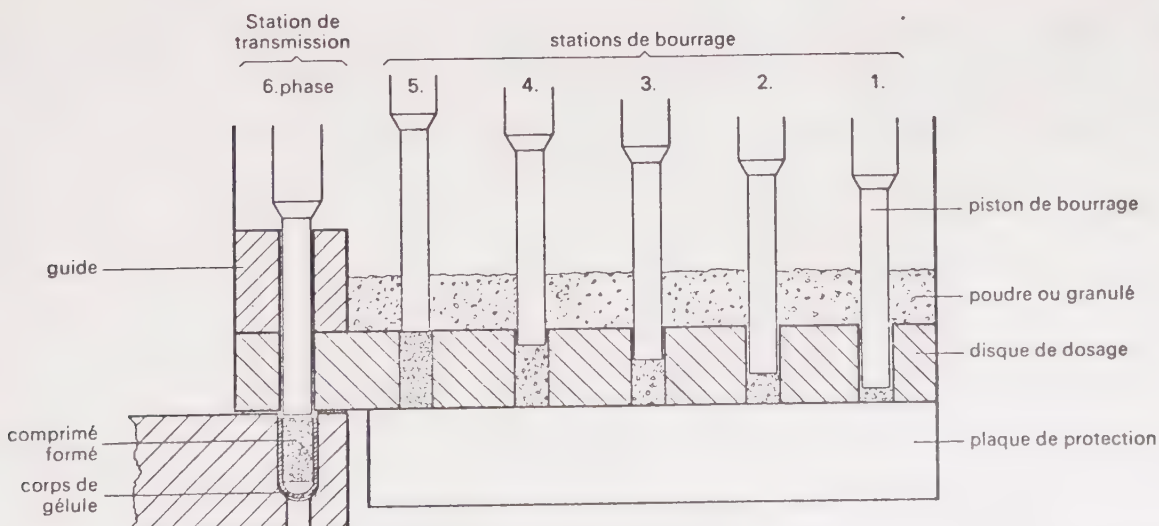
Dans cette méthode de remplissage un dispositif approprié confectionne un "boudin" de poudre qui est ensuite transféré dans le corps de la gélule. Le dosage s'effectue donc par la formation du boudin ; celui-ci doit avoir un minimum de cohésion pour que les opérations se déroulent normalement, ce qui nécessite de la part du mélange pulvérulent une certaine aptitude à la compression.

2.1.3.1. Remplissage selon le principe du compresseo-doseur avec disque de bourrage :

Ce dispositif de dosage réalise en premier lieu un bourrage de la poudre dans les alvéoles d'un disque doseur ; ces alvéoles sont remplis complètement. Ce dosage étant terminé, le disque change de position et vient se placer exactement au-dessus des fonds des gélules. La quantité prédosée est ensuite transmise par un poussoir, de la chambre de dosage dans le corps de la gélule.

Figure 20

Procédé par bourrage et par disque doseur.



.../...

Ce mode de dosage est très précis et permet un remplissage partiel des gélules. D'après le fabricant, le remplissage serait possible même avec des mélanges à rhéologie défavorable.

2.1.3.2. Compresso-doseur en forme de tube :

Un compresso-doseur se compose de deux parties :

- un cylindre doseur
- un piston dont le mouvement est actionné par un ressort.

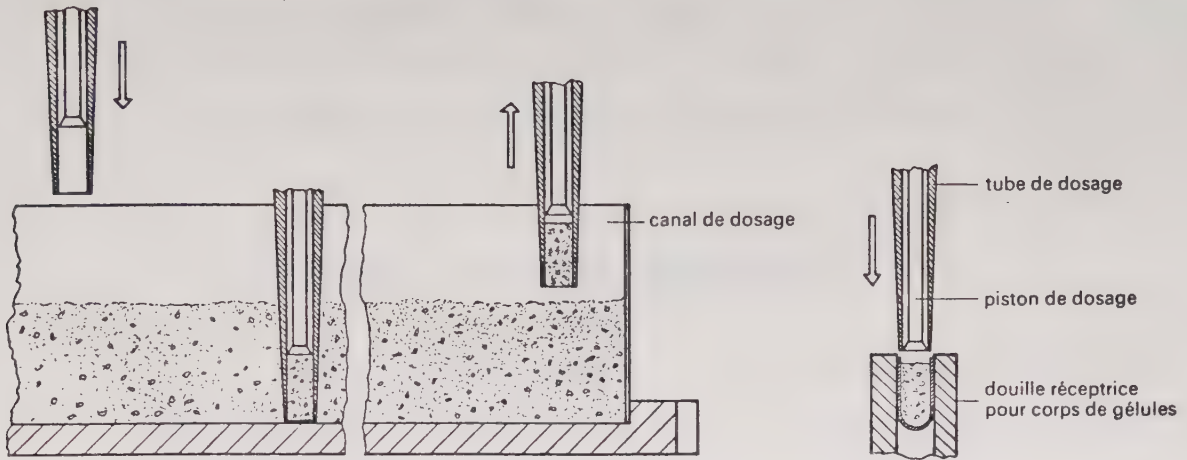
Le compresso-doseur plonge dans un récipient d'alimentation contenant le mélange pulvérulent. A ce moment le piston situé à l'intérieur du compresso-doseur s'abaisse légèrement, prenant en quelque sorte appui sur le mélange contenu dans le réservoir et exerçant ainsi une pression sur la poudre versée dans le bac de dosage. Le compresso-doseur sort alors, hors du réservoir dans lequel il avait plongé et s'abaisse vers le corps de la gélule dans lequel il pénètre légèrement ; le petit cylindre de poudre faiblement compacté est ensuite éjecté par l'abaissement du piston et il pénètre dans le corps de la gélule.

Les machines à compresso-doseur peuvent fonctionner par à-coups, c'est-à-dire que le compresso-doseur après avoir plongé dans la poudre pivote à 180° autour d'un axe et remplit le fond des gélules.

../..

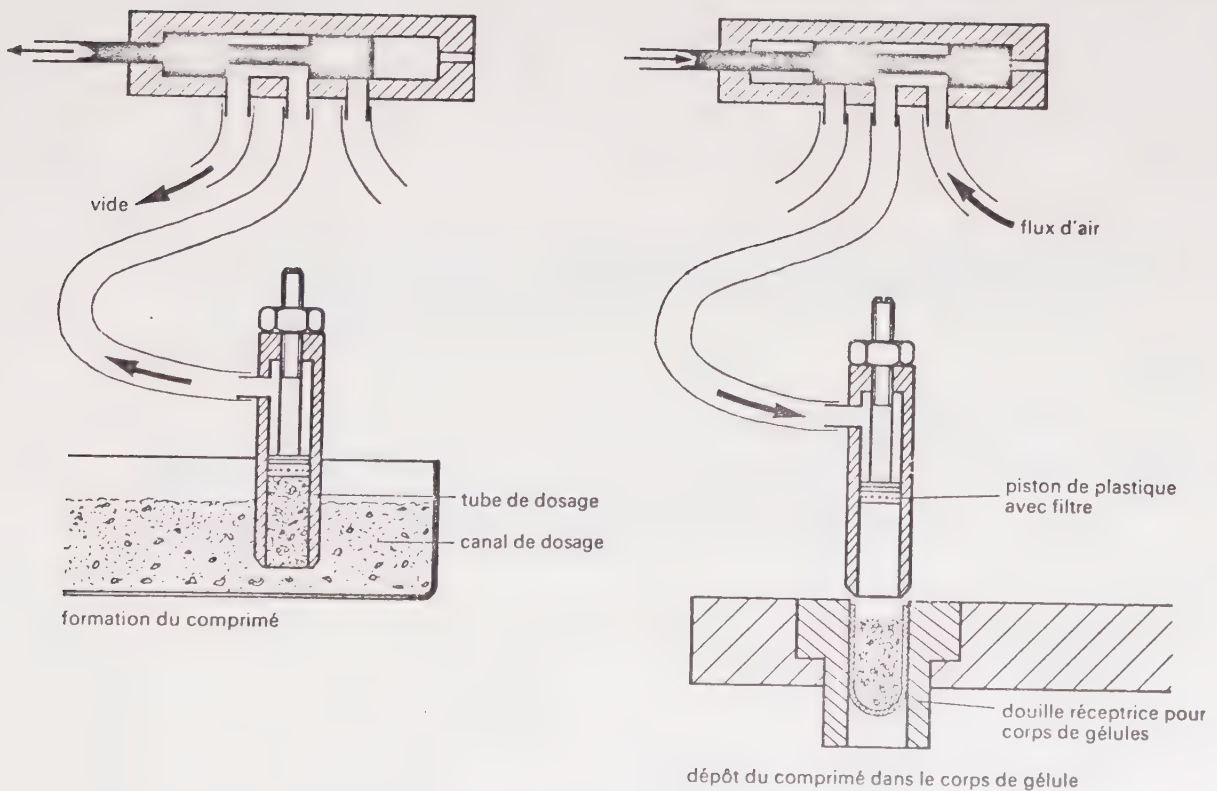
Figure 22

Méthode de dosage par tubes – machines à remplir et à emboîter en continu.



2.1.3.3. Remplissage par "dépresso-doseur" :

Figure 23



La quantité de poudre de remplissage absorbée par les tubes de dosage n'est pas comprimée au moyen d'un piston, mais elle est rendue compacte sous l'effet du vide dans des tubes de dosage spéciaux. Le cylindre obtenu est ensuite conduit par le tube de dosage au-dessus d'un corps de gélule, puis il est expulsé au moyen d'un léger flux d'air.

2.1.4. Systèmes divers de remplissage :

En plus des systèmes de remplissage dont nous avons rappelé le principe et qui s'appliquent aux poudres ou aux produits finement granuleux, il existe un certain nombre de dispositifs de remplissage particuliers. Ceux-ci conviennent pour la répartition de microgranules (systèmes à écoulement, à double tiroir, à tiroir et à piston) et même pour l'introduction dans l'enveloppe de gélatine de formes solides comme les comprimés.

Nous n'envisagerons pas ici ces systèmes largement décrits ailleurs (96) ; nous dirons simplement que souvent ils sont, sur une même machine, associés avec un système de remplissage de produits pulvérulents.

2.2. Plan général des essais pilotes et contraintes à respecter :

Quelle que soit la méthode utilisée pour le remplissage, on doit obtenir un dosage en principe actif conforme à la valeur théorique proposée.

../..

Pour cela, il faut s'assurer :

- que le mélange à répartir a été effectué correctement.
- que ce mélange reste homogène pendant le remplissage.

Ces résultats vont dépendre d'une part des caractères de la machine utilisée, d'autre part des caractéristiques de la poudre. Dans le cas d'une machine ZANASI[®] à compresseo-doseur, la poudre devra avoir une certaine aptitude à la compression ; pour une machine à vis doseuse les qualités rhéologiques du mélange seront importantes.

Lors de tous nos essais, nous avons suivi un mode opératoire constant qui comporte les temps suivants :

- pesée et mélange des constituants
- vérification du titre analytique du mélange
- surveillance du déroulement de la fabrication
- contrôle du produit terminé.

Avant de reprendre ces différents points, nous devons rappeler que la posologie du Naftidrofuryl est de 100 mg pour une prise ; pour réaliser une forme retard il faudrait introduire 170 à 200 mg de principe actif dans chaque gélule ; comme nous avons vu que le taux de polymère hydrophile à utiliser est d'environ 20 %, les 200 mg de Naftidrofuryl représenteront autour de 70 % du poids du contenu (les 10 % restants, étant représentés par d'autres adjuvants : lubrifiants en particulier) ;

../..

on devra donc introduire 250 à 280 mg environ de poudre dans la gélule ; les tailles de gélules les plus appropriées sont les tailles 1 et 0 .

2.2.1 Pesée et mélange des constituants

Chaque formule contient les trois types de constituants suivants :

- . Naftidrofuryl
- . polymère hydrophile
- . lubrifiant et adjuvant de compaction si nécessaire.

Les matières premières sont tamisées sur un tamis de 0,280 mm de vide de maille. Les quantités nécessaires pour préparer un kilogramme de mélange pulvérulent sont pesées.

Le mélange est effectué au mélangeur cubique (ERWEKA de 1 kilogramme) pendant 30 minutes.

2.2.2. Vérification analytique du titre en principe actif du mélange pulvérulent obtenu

Nous avons utilisé une méthode de dosage en phase hétérogène avec formation de complexe : dosage par le laurylsulfate de sodium en solution aqueuse 0,01 M en présence de jaune de méthyl en solution sulfurique dans un système eau - chloroforme.

../..

. 1- Les réactifs employés sont les suivants :

- chloroforme

- solution 0,01 M de laurylsulfate de sodium
(dissoudre 2,883 g de laurylsulfate de sodium dans un litre d'eau distillée).

- réactif indicateur : mélanger un volume de solution à 0,01 g % de jaune de méthyl dans l'éthanol à 96 et 4 volumes d'acide sulfurique dilué au dixième dans l'eau distillée.

- solution aqueuse étalon de Naftidrofuryl à 0,5 g % .

. 2- Témoin : placer dans une ampoule à décanter de 100 ml, 40 ml de chloroforme, 20 ml d'eau et 10 ml d'indicateur ; titrer par la solution de laurylsulfate de sodium jusqu'à virage de la phase chloroformique du jaune à l'orangé, soit n ml versés.

. 3- Etalonnage de la solution de laurylsulfate de sodium : placer dans une ampoule à décanter de 100 ml, 5 ml de solution aqueuse de Naftidrofuryl, 15 ml d'eau distillée, 40 ml de chloroforme et 10 ml de réactif indicateur ; agiter vigoureusement jusqu'à ce que la phase chloroformique devienne jaune vif et la phase aqueuse incolore. Titrer par le laurylsulfate de sodium jusqu'à virage à l'orange de la phase inférieure, soit n' ml versés.

(n' - n) ml de solution de laurylsulfate de sodium correspondent par équivalence à 25 mg de Naftidrofuryl.

Remarque : lorsqu'on approche de la zone de virage, il est très important d'agiter vigoureusement et d'attendre la séparation des deux phases.

../..

. 4- Détermination du titre du mélange pulvérulent : placer dans une fiole jaugée de 100 ml une quantité de poudre exactement pesée pour que la concentration en Naftidrofuryl soit voisine de 0,5 g % ; ajouter 80 ml de chloroforme et agiter mécaniquement pendant 30 minutes ; compléter au volume avec du chloroforme et homogénéiser ; placer 5 ml de solution chloroformique dans une ampoule à décanter de 100 ml ; ajouter 35 ml de chloroforme, 20 ml d'eau distillée et 10 ml de réactif indicateur ; titrer au moyen de la solution de laurylsulfate de sodium.

Soit V le volume utilisé ; en déduire la quantité de Naftidrofuryl dans la prise d'essai et le titre du mélange analysé.

2.2.3. Surveillance de la fabrication :

Elle est effectuée par l'établissement d'une carte de contrôle permettant de suivre l'évolution du poids des gélules fabriquées en fonction du temps.

Ce contrôle est effectué toutes les 10 minutes par pesée simultanée de 10 gélules pleines ; le poids obtenu est porté sur le graphique. Au départ, on dispose du poids théorique de la gélule (enveloppe + contenu) : on règle la machine pour obtenir ce poids, puis toutes les 10 minutes, le poids est contrôlé ; comme limites nous avons admis un écart de ± 4 % du poids de poudre.

La dispersion des points obtenus par rapport à la moyenne nous donne une idée de la facilité du remplissage.

En plus, l'opérateur note toute difficulté particulière rencontrée au cours de la fabrication : grippage de la machine, remplissage irrégulier

2.2.4. Contrôle du produit terminé :

Il comprend :

- uniformité des poids
- dosage du principe actif
- détermination de la vitesse de dissolution du principe actif.

2.2.4.1. Uniformité des poids :

Nous avons choisi d'opérer d'après les exigences de l'USP XIX (111) la méthode expérimentale générale est la suivante : peser 20 gélules intactes individuellement et calculer le poids moyen ; les normes sont respectées si chaque poids individuel se trouve dans les limites de 90 % à 110 % du poids moyen. Si ce n'est pas le cas, il faut peser 20 capsules individuellement puis les vider et peser les enveloppes vides individuellement et calculer par différence le poids du contenu ; le lot est acceptable à deux conditions :

- pas plus de deux valeurs ne dépassent de 10 % la moyenne.
- dans aucun cas le dépassement est supérieur à 25 %. Si plus de 2 à 6 gélules sont entre 10 et 25 %, déterminer le poids du contenu de 40 autres gélules et faire la moyenne des 60 valeurs trouvées; le lot est correct à deux conditions :
 - . pas plus de 6 gélules sont au-dessus de 10 % d'écart à la moyenne
 - . aucune au-dessus de 25 % .

En fait dans tous les lots que nous avons obtenus nous n'avons eu à appliquer que la première partie de cet essai, c'est-à-dire peser individuellement 20 gélules pleines.

2.2.4.2. Détermination du titre en principe actif des gélules :

Nous avons employé la méthode de dosage à l'aide du laurylsulfate de sodium (cf. paragraphe 2.2.2.).

Le dosage se fait sur le contenu d'une gélule qui est dispersé dans 100 ml de chloroforme ; une partie aliquote d'environ 15 ml de solution chloroformique est prélevée pour le dosage.

Le résultat obtenu est la moyenne de trois essais.

2.2.4.3. Contrôle de la dissolution du principe actif

Il est effectué par mise en oeuvre du test de dissolution décrit précédemment (panier rotatif type USP) avec emploi d'un milieu à gradient de pH.

La mesure est effectuée sur une prise d'essai de 4 gélules ; elle est pratiquée deux fois.

2.2.5. Expression des résultats

Dans les deux chapitres suivants sont regroupés les résultats obtenus sur deux types de machines industrielles à remplir les gélules.

Pour chaque formule étudiée sont indiqués dans un tableau récapitulatif :

- ses constituants (composition unitaire, et centésimale théoriques)
- la taille des gélules utilisées.
- les observations éventuelles de l'opérateur au cours de la fabrication.
- les résultats des contrôles après fabrication :
 - . poids moyen calculé sur 20 gélules pleines et écarts maximum constatés par rapport à la moyenne.
 - . titre en principe actif des gélules obtenues.

La carte de fabrication et le profil de dissolution du principe actif sont présentés graphiquement.

2.3. Essais pilotes réalisés sur une machine à remplir les gélules fonctionnant selon le principe du compresse-doseur :

2.3.1. Généralités :

Nous avons utilisé pour ces essais une machine ZANASI du type Z 25 .

Cette machine à remplissage par compresse-doseur fonctionne de manière discontinue (c'est-à-dire par à-coups).

../..

Le schéma de fonctionnement de la machine est présenté à la figure 24 ci-dessous.

Figure 24

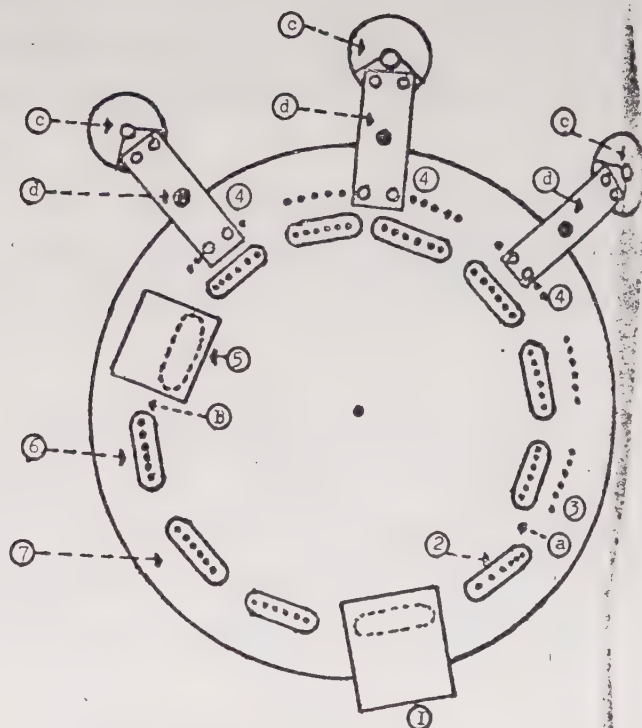


Schéma du fonctionnement de la Zanasi Z

Elle assure :

1. désemboîtement et orientation des gélules
2. ouverture des gélules
3. positionnement du corps
4. remplissage
5. élimination des gélules non ouvertes
6. fermeture
7. éjection.

../..

La machine se compose d'un plateau rotatif présentant 72 alvéoles destinés à transporter les corps des gélules. Une étoile comportant 12 éléments de 6 alvéoles placés au-dessus du plateau rotatif a pour rôle de transporter les couvercles des gélules pendant l'opération de remplissage (a) ; ces blocs de 6 alvéoles transportant les couvercles s'écartent lorsque l'ouverture de la gélule est réalisée, dégageant ainsi le corps de la gélule.

Un tour complet s'effectue en 12 mouvements avec arrêt devant les postes de travail (d) ; notons que chaque couvercle retrouve son corps (b) ce qui évite les difficultés de fermeture.

Pour le remplissage : à partir d'un récipient d'alimentation, la poudre au besoin brassée par un agitateur parvient dans des doseurs spéciaux (bols). Ces derniers sont conçus de façon à offrir aux compresseo-doseurs, un lit de poudre toujours homogène et d'épaisseur constante.

En plongeant dans le lit de poudre, les tubes de dosage prennent une quantité de poudre correspondant au volume choisi par réglage de la position du piston. La matière déplace la quantité d'air dans le cylindre et se présente ainsi à l'état non comprimé. Le tube de dosage continue alors sa descente dans le lit de poudre jusqu'à ce qu'il se rapproche du fond du doseur. Ce mouvement a pour effet de comprimer la matière dans le cylindre. Comme la poudre absorbée ne peut plus être chassée sur les côtés, on atteint un volume déterminé aisément reproductible. Après cela, la poudre peut être comprimée et la force de compression peut être réglée selon la longueur du comprimé (boudin) souhaitée.

Enfin le tube de dosage remonte, le bloc de dosage (d) tourne à 180°. Le déplacement des pistons a pour effet d'éjecter le boudin dans le corps de la gélule, cependant que les tubes de dosage vides pénètrent à nouveau dans la masse de poudre de remplissage. La poudre enlevée par les tubes de dosage est remplacée en partie par la rotation du doseur et en partie par l'arrivée de nouvelle poudre de remplissage.

La machine ZANASI Z 25 possède 3 postes de remplissage comprenant 4 compresse-doseurs. Pour chaque poste, 2 compresse-doseurs se remplissent dans le lit de poudre à répartir, tandis que deux autres éjectent les boudins formés. Le cycle se poursuit ainsi. Le réglage du poids de remplissage se fait séparément pour chacun des 12 compresse-doseurs.

Ce réglage peut être repéré par la position de la tige du piston qui est bloquée par un système à double écrou ; un autre réglage se fait au niveau des bols de dosage, et au niveau des "compresseurs".

Sur la machine ZANASI Z 25 que nous avons utilisée, nous n'avons fait fonctionner qu'un seul des 3 postes de remplissage ; l'opération mettait donc en jeu 4 compresse-doseurs ; ceci était bien sûr suffisant puisque pour chaque essai le poids de mélange pulvérulent préparé était voisin de un kilogramme (il n'était ainsi pas épuisé trop rapidement).

2.3.2. Résultats

Les premières tentatives de remplissage sur ce type de machine avec des mélanges pulvérulents contenant du Naftidrofuryl tamis 0,280 mm ont été un échec ; en effet, ce principe actif en poudre est peu dense et surtout coule très mal et se compacte mal ;

pour résoudre ce problème de fabrication (grippage rapide des machines, poids irréguliers) nous avons utilisé du Naftidrofuryl granulé dont les caractéristiques granulométriques sont données dans le tableau 3 .

Tableau 3

Ouverture de maille mm	Pourcentage du refus
1,000	0,5
0,710	17,5
0,500	29,4
0,280	40,0
0,200	7,8
0,125	2,3
fine	0,8

Il n'était en effet pas question de granuler l'ensemble du mélange pulvérulent, principe actif excipients; ceci conduisait à une complication du procédé qui aurait été alors très voisin d'une fabrication de comprimés.

Nous avons donc dans un premier temps mélangé le gonflant et les adjuvants tamisés sur un tamis de vide de maille de 0,280 mm, puis nous avons ensuite ajouté le Naftidrofuryl granulé.

Dans ces conditions il nous a été possible de produire un certain nombre de lots dont les caractéristiques sont présentées ci-après, suivant les conventions indiquées au paragraphe 2.2.5. page 153 .

TABEAU 4

LOT : E 3163	POLYMERE HYDROPHILE : Gomme adragante (poudre)	
FORMULE THEORIQUE :	Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé	175 mg	70 %
Gomme adragante (poudre)	50 mg	20 %
Palmitostéarate de glycérol .	15 mg	6 %
Talc	10 mg	4 %
	250 mg	100 %
GELULES VIDES : taille n° 1 poids moyen : 80 mg		
REMARQUES DE FABRICATION : Difficultés pour obtenir des poids réguliers		
UNIFORMITE DE POIDS DES GELULES PLEINES : - poids moyen : 326,0 mg - limite supérieure : + 3 % - limite inférieure : - 4 %		
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES : 168,5 mg de Naftidrofuryl par gélule		

Figure 25 : Carte de contrôle de fabrication

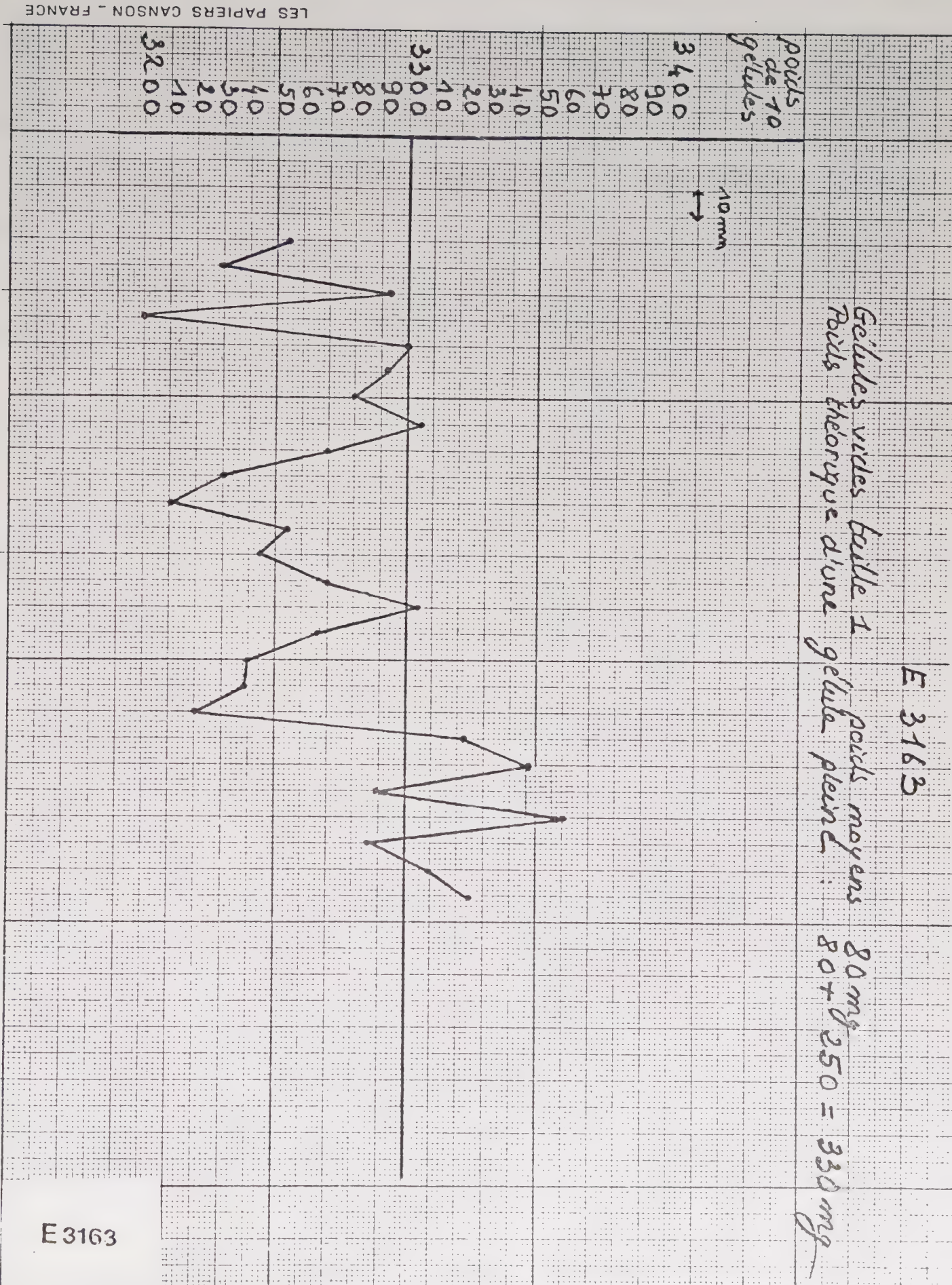


Figure 26 : Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)

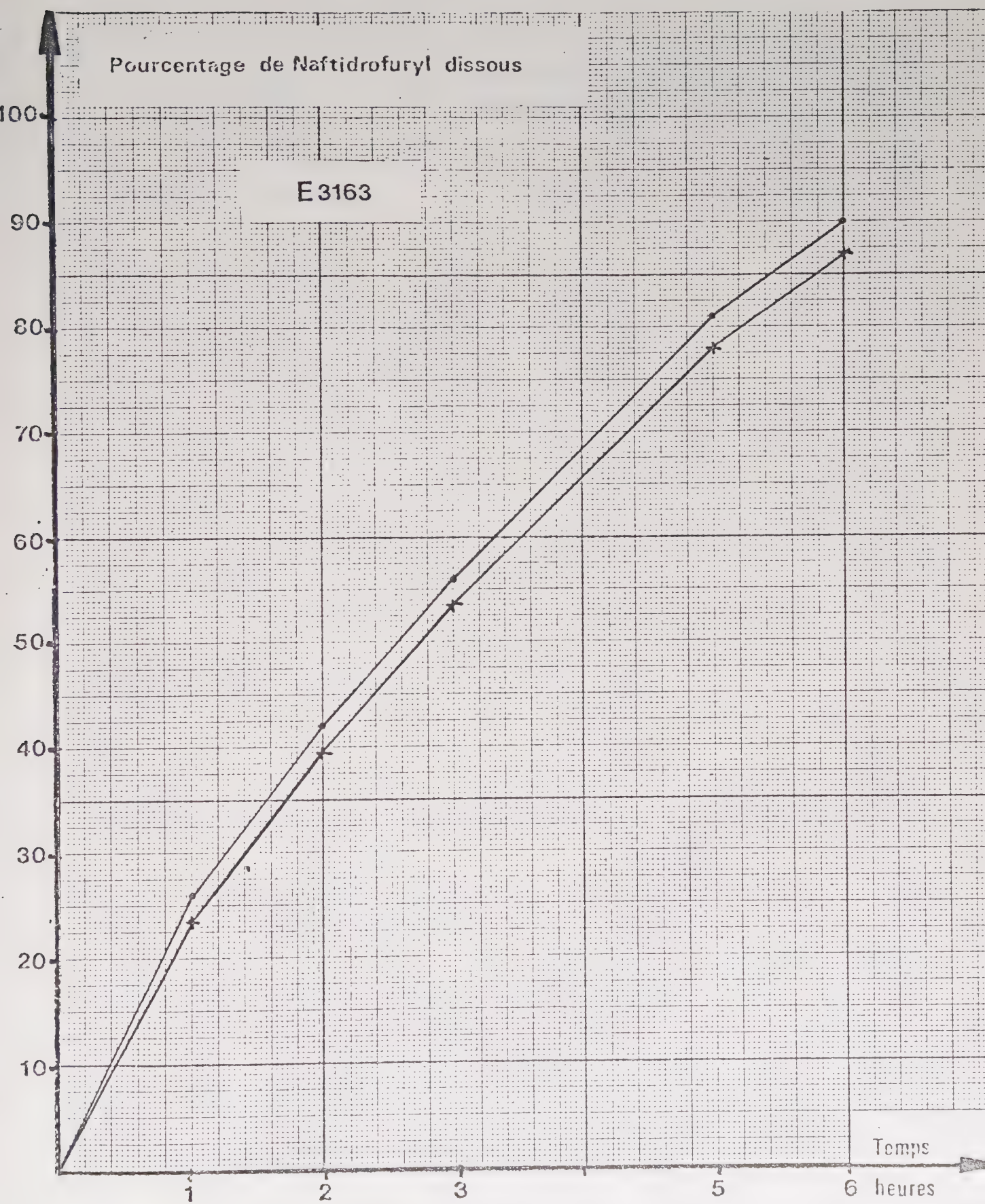


TABLEAU 5

LOT : E 3164		POLYMERE HYDROPHILE : Hydroxypropylméthylcellulose	
FORMULE THEORIQUE :		Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé	175 mg	70 % %	
Hydroxypropylméthylcellulose	52 mg	20,8 %	
Palmitostéarate de glycérol .	18 mg	7,2 %	
Talc	5 mg	2 %	
	250 mg	100,0 %	
GELULES VIDES : taille n° 1			
poids moyen : 80 mg			
REMARQUES DE FABRICATION : Pas de grippage			
UNIFORMITE DE POIDS DES GELULES PLEINES :			
- poids moyen	:	327,6 mg	
- limite supérieure	:	+ 1,3 %	
- limite inférieure	:	- 0,8 %	
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES :			
177,4 mg de Naftidrofuryl par gélule			

Figure 27 : Carte de contrôle de fabrication

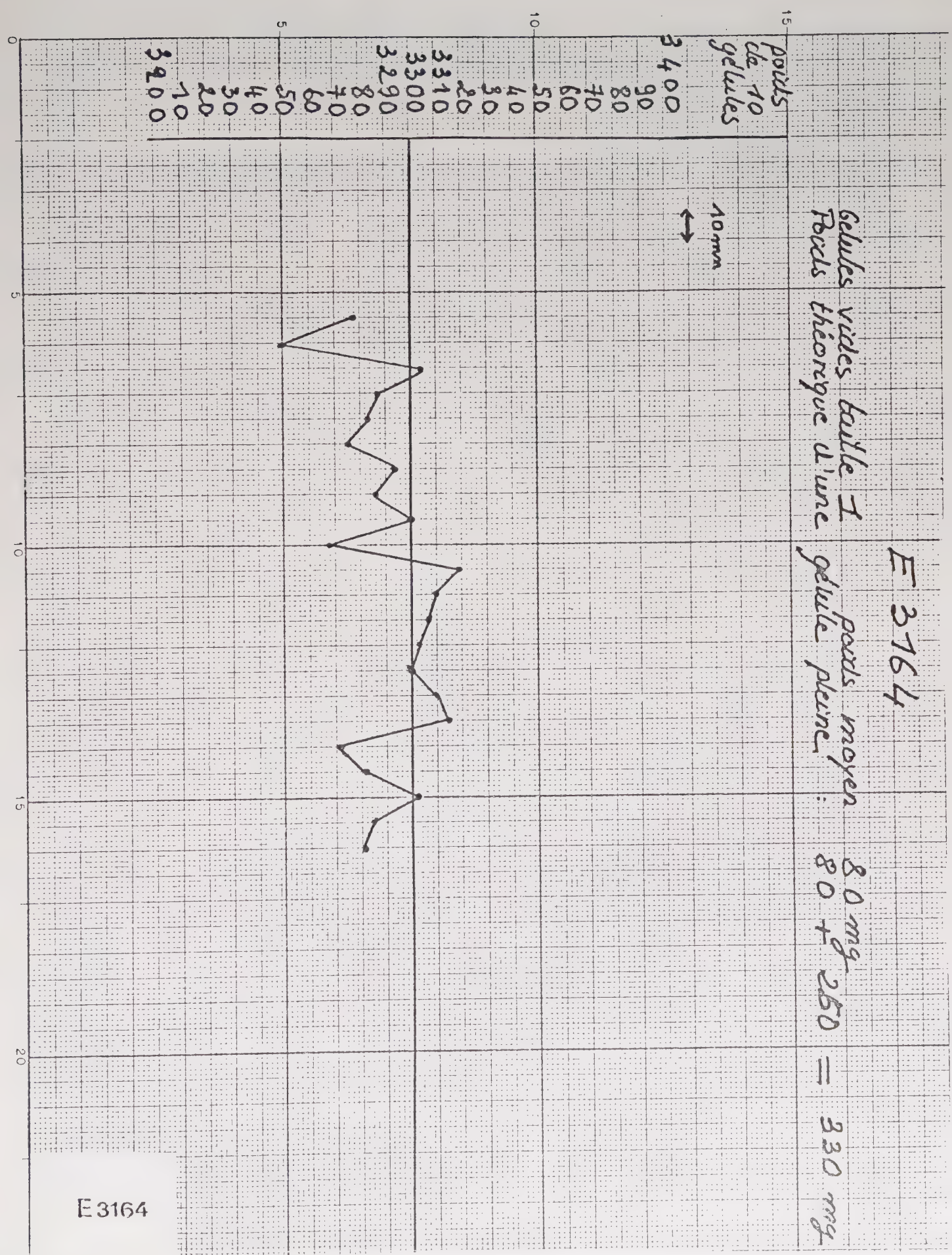


Figure 28

: Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)

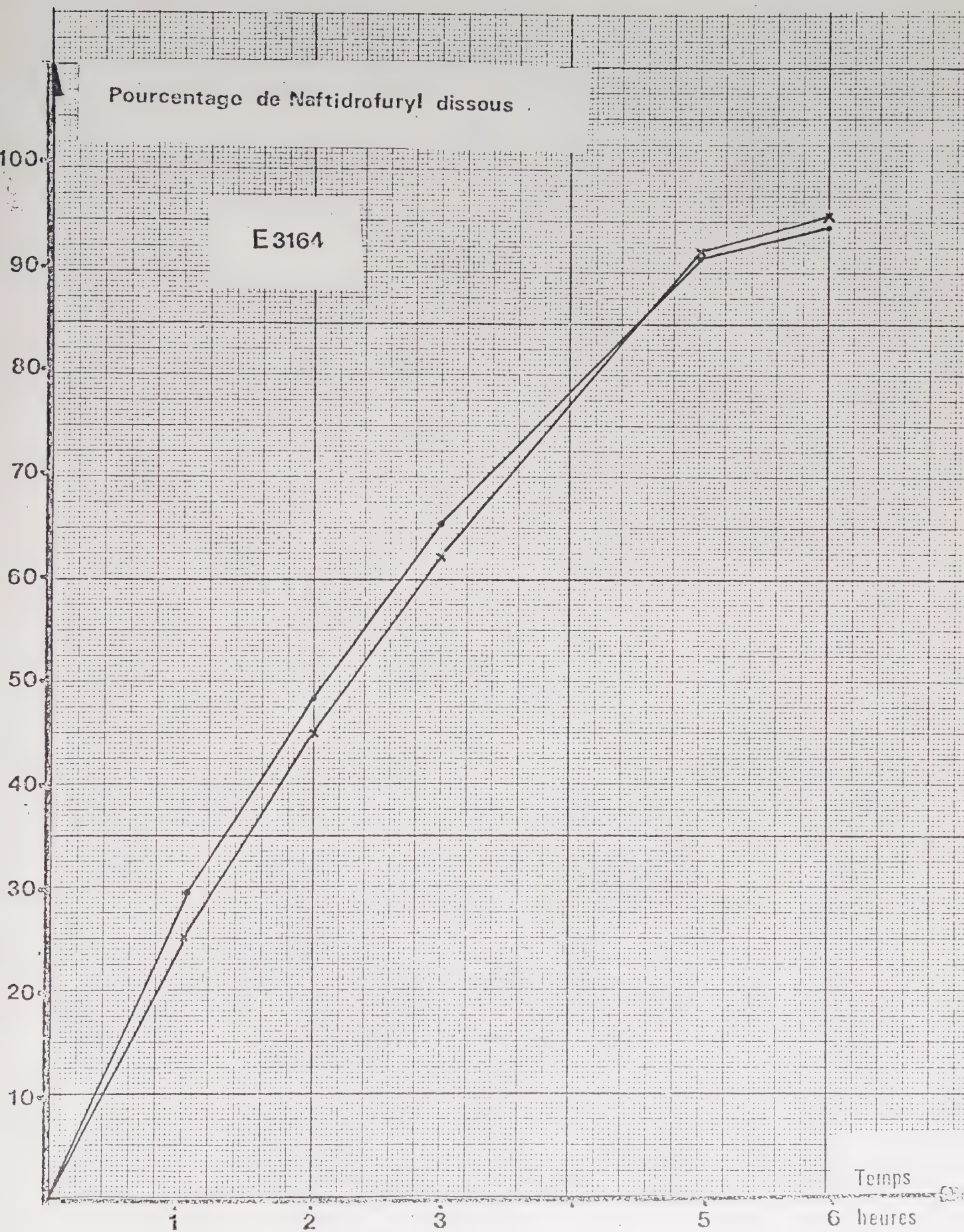


TABLEAU 6

LOT : OF 1566		POLYMERE HYDROPHILE : Hydroxypropylméthylcellulose	
FORMULE THEORIQUE :		Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé		175 mg	66 %
Hydroxypropylméthylcellulose		60 mg	22,6 %
Palmitostéarate de glycérol .		20 mg	7,6 %
Talc		10 mg	3,8 %
		265 mg	100,0 %
GELULES VIDES : taille n° 1			
poids moyen : 80 mg			
REMARQUES DE FABRICATION : Pas de grippage			
UNIFORMITE DE POIDS DES GELULES PLEINES :			
- poids moyen		:	345,5 mg
- limite supérieure		:	+ 0,9 %
- limite inférieure		:	- 0,9 %
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES :			
182,8 mg de Naftidrofuryl par gélule			

Figure 29 : Carte de contrôle de fabrication

LES PAPIERS CANSON - FRANCE

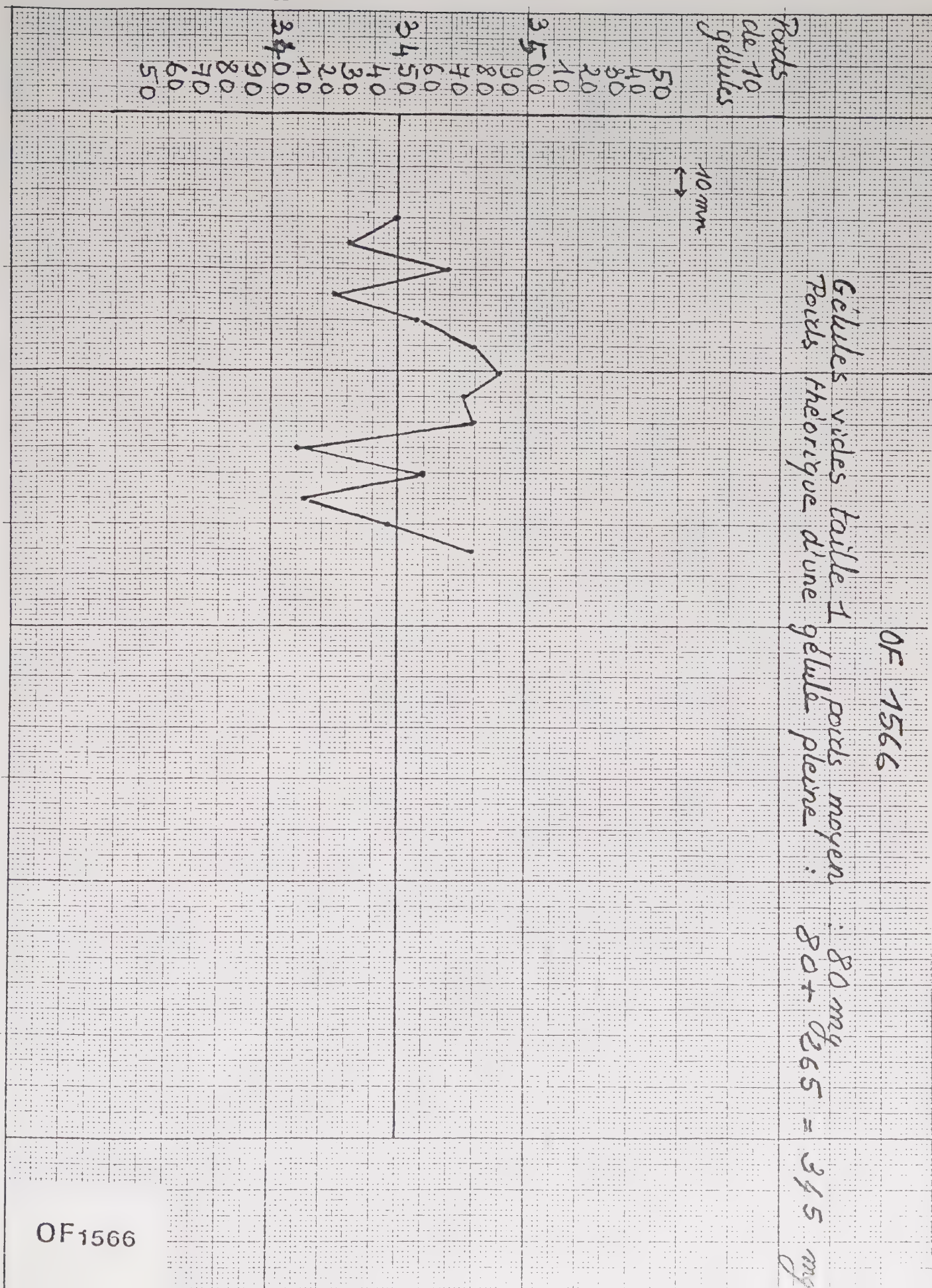


Figure 30 : Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)

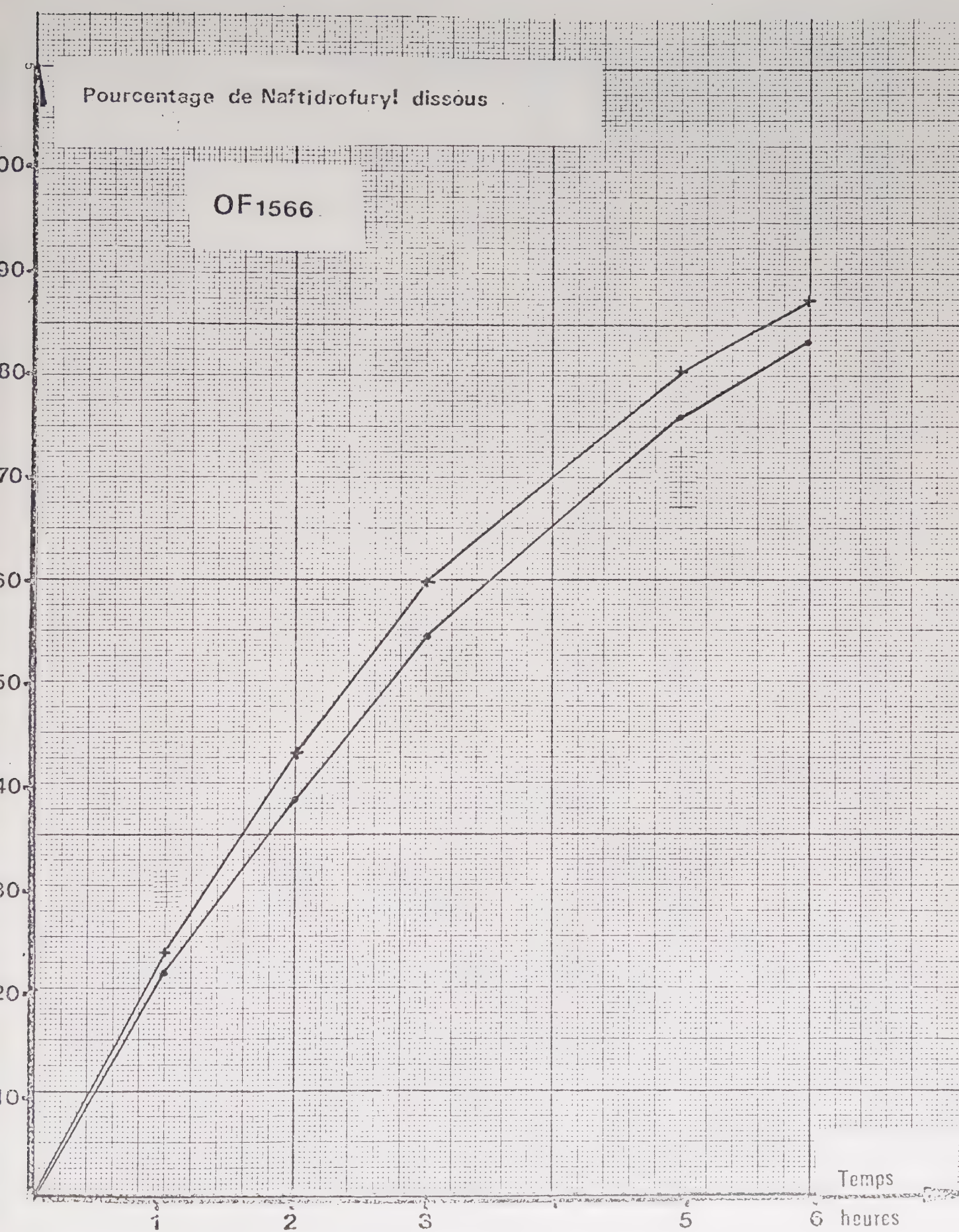
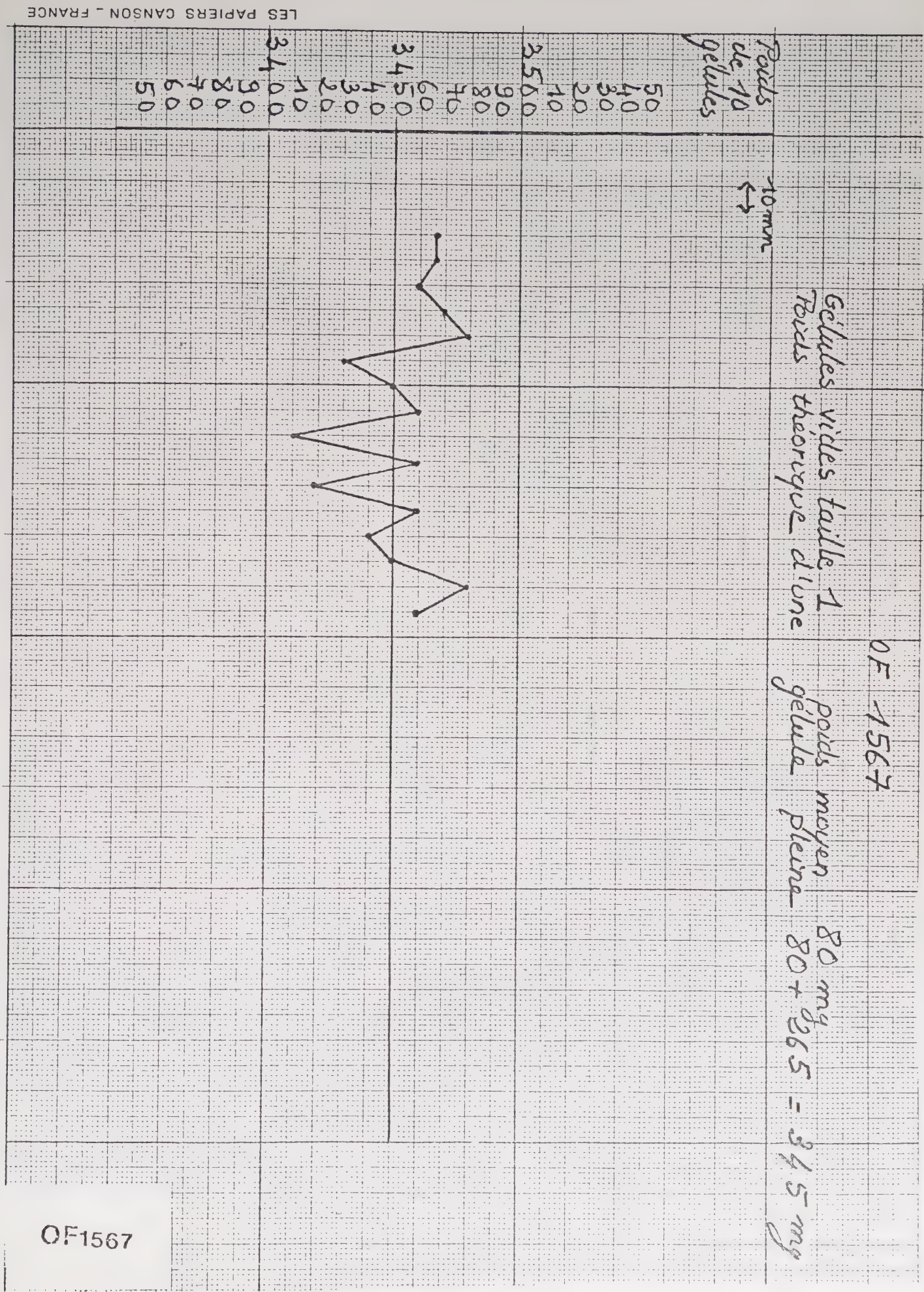


TABLEAU 7

LOT : . OF 1567	POLYMERE HYDROPHILE : Polygalactomannanes	
FORMULE THEORIQUE :	Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé	175 mg	66 %
Polygalactomannanes	60 mg	22,6 %
Palmitostéarate de glycérol .	20 mg	7,6 %
Talc	10 mg	3,8 %
	265 mg	100,0 %
GELULES VIDES : taille n° 1 poids moyen : 80 mg		
REMARQUES DE FABRICATION : Pas de difficultés		
UNIFORMITE DE POIDS DES GELULES PLEINES : - poids moyen : 345,5 mg - limite supérieure : + 1,6 % - limite inférieure : - 3,7 %		
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES : 177,9 mg de Naftidrofuryl par gélule		

Figure 31 : Carte de contrôle de fabrication



OF1567

Figure 32

: Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)

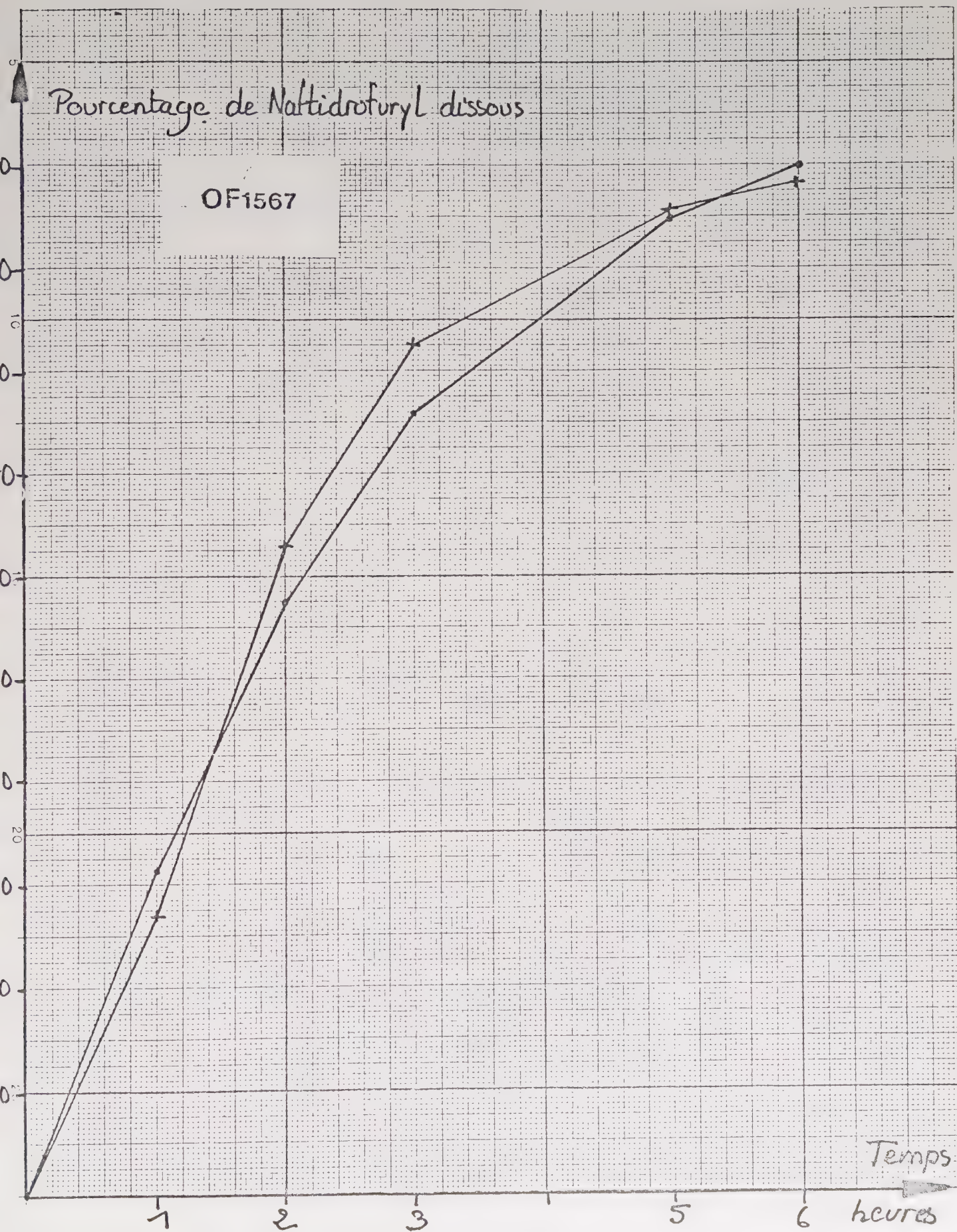
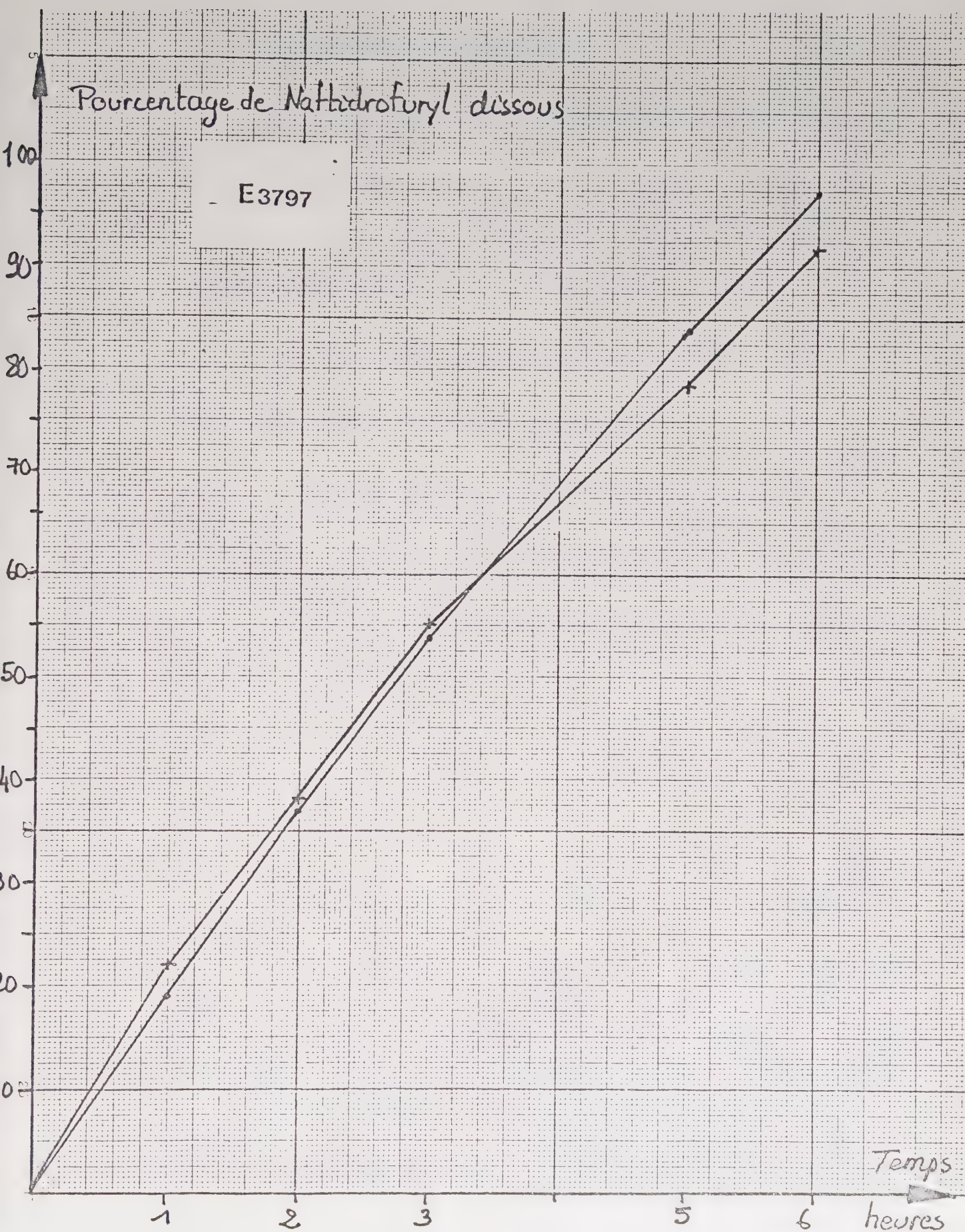


TABLEAU 8

LOT : E 3797	POLYMERE HYDROPHILE : Polygalactomannanes	
FORMULE THEORIQUE :	Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé	200 mg	62 %
Polygalactomannanes	100 mg	31 %
Stéarate de magnésium	3 mg	0,9 %
Talc	20 mg	6,1 %
	323 mg	100,0 %
GELULES VIDES : taille n° 1		
poids moyen : 73 mg		
REMARQUES DE FABRICATION : Pas de grippage		
UNIFORMITE DE POIDS DES GELULES PLEINES :		
- poids moyen : 392,7 mg		
- limite supérieure : + 2 %		
- limite inférieure : - 3,6 %		
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES :		
198,2 mg de Naftidrofuryl par gélule		

Figure 34 : Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)



2.3.3. Commentaires et conclusions :

Les lots pilotes ont été réalisés avec trois adjuvants différents :

- poudre de gomme adragante : E 3163
- hydroxypropylméthylcellulose : E 3164 et OF 1566
- Polygalactomannane : OF 1567 et E 3797

On peut constater les faits suivants :

2.3.3.1. Du point de vue technologique

. 1- dans tous les cas présentés, les cartes de fabrication sont satisfaisantes ; les limites de $\pm 4\%$ ne sont jamais atteintes (elles ne figurent d'ailleurs pas sur le graphique, vu l'échelle choisie).

. 2- l'uniformité des poids obtenus est bonne ; les exigences de l'USP XIX sont toujours respectées.

. 3- nous n'avons pas rencontré de difficultés de fabrication insurmontables ; cependant il se forme souvent au bout d'un certain temps une couche adhérente de poudre sur la surface du piston.

Il est donc possible de dire que dans les conditions des essais, le remplissage des gélules est satisfaisant.

Il faut toutefois remarquer que les bons résultats obtenus ne l'ont pas toujours été d'emblée ; il a fallu quelquefois modifier la formule initiale ; à titre d'exemple, le tableau 9 indique la composition primaire de la formule E 3797 et à la figure 35 se trouve la carte de contrôle obtenue ;

../..

comme on peut le voir les poids sont variables, les boudins obtenus sont très durs ; il y a un grippage important ; les boudins sont très difficiles à éjecter et la fabrication a dû être stoppée. Cette première formule a été divisée en deux parties aliquotes : à l'une a été ajouté de la lévillite et à l'autre du talc ; l'addition de lévillite n'apporte aucune amélioration, par contre le talc donne de bons résultats (qui sont présentés dans les pages précédentes).

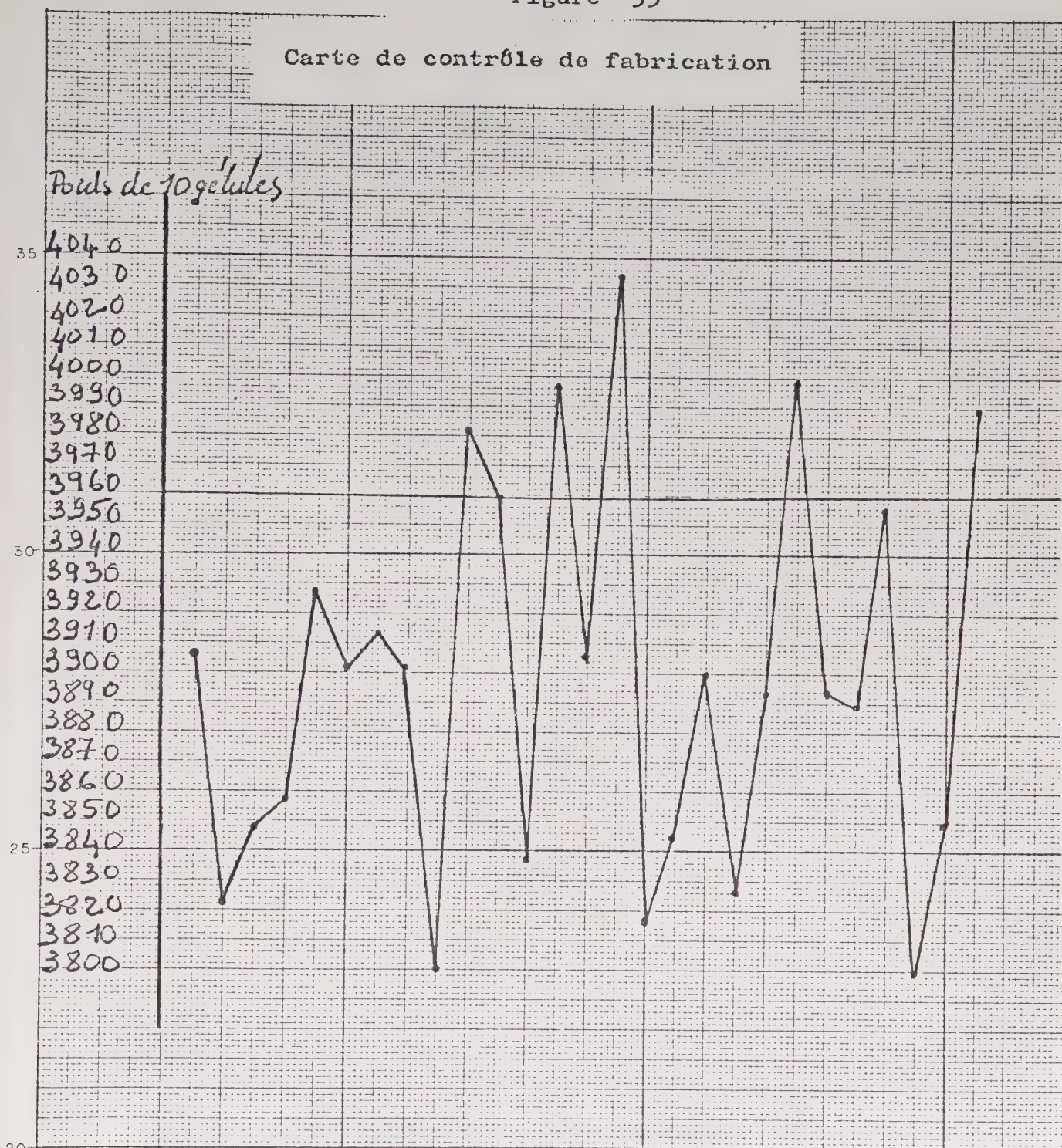
On peut aussi noter que dans cet essai E 3797 des boudins de bonne cohésion sont obtenus sans avoir recours au palmitostéarate de glycérol.

Tableau 9

Naftidrofuryl granulé	66 %
Polygalactomannanes	33 %
Stéarate de magnésium	1 %

../..

Figure 35



2.3.3.2. Du point de vue biogalénique :

2.3.3.2. 1. Les résultats des tests de dissolution in vitro montrent que toutes les formules préparées donnent une libération comprise dans les fourchettes suivantes :

- 1 h : de 20 % à 30 %
- 2 h : de 40 % à 50 %
- 3 h : de 50 % à 60 %
- 5 h : de 75 % à 85 %
- 6 h : de 85 % à 95 %

Cette libération correspond à la cinétique souhaitée ; elle est obtenue en général pour un taux de polymère hydrophile de 20 % environ (sauf pour le Polygalactomannane ou le taux est de 30 %).

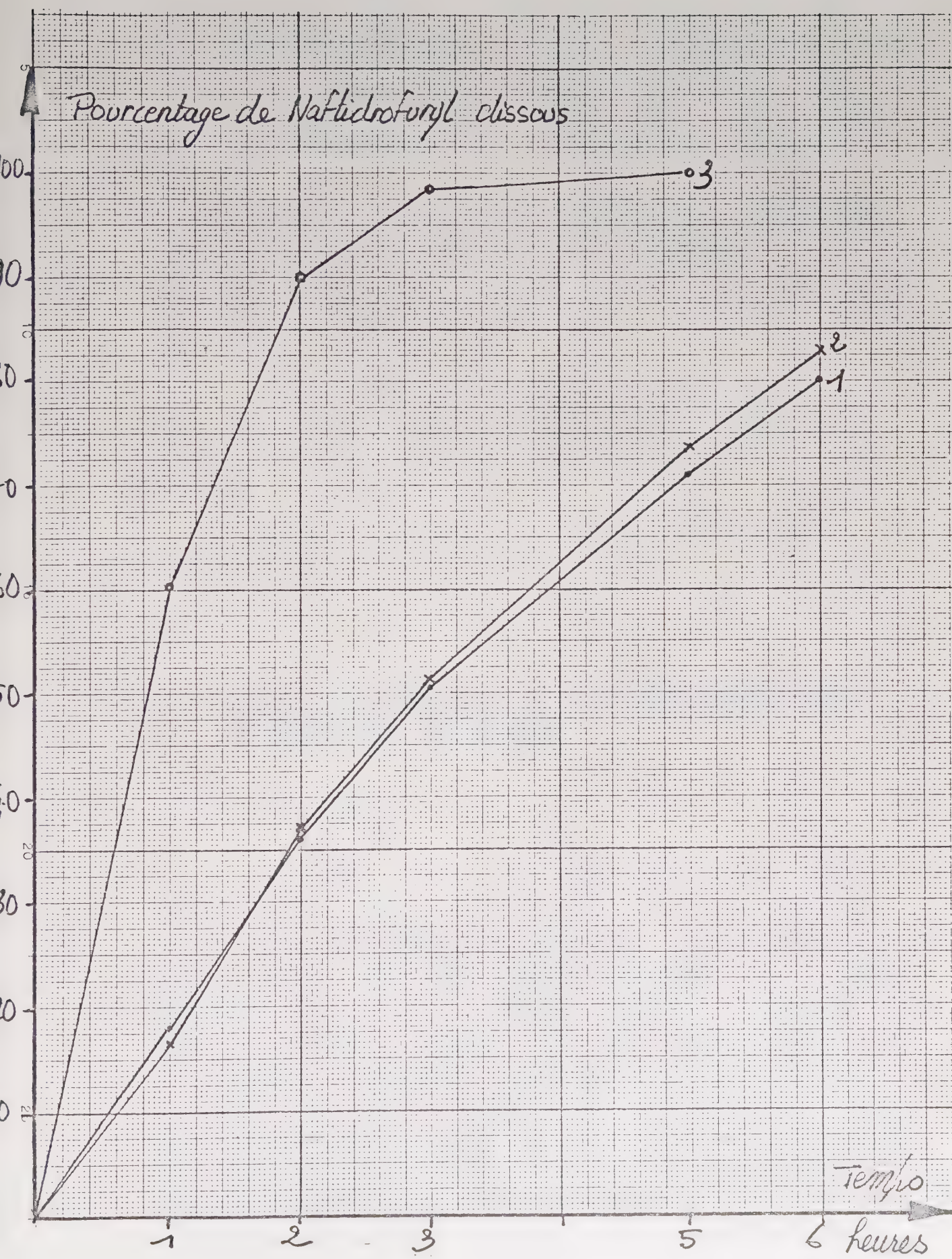
Avec ce taux de 20 % et les 10 % en poids du mélange représentés par les autres adjuvants (lubrifiants...) il reste donc 70 % du poids du mélange pour le principe actif ; il est ainsi possible d'en introduire jusqu'à 200 mg dans une gélule taille 1 .

Il semble donc que le procédé soit applicable industriellement avec ce type de machine ; le taux de polymère utilisé étant bien inférieur à ceux annoncés par les brevets (cf. page 84) ; toutefois, on ne peut descendre en dessous d'un taux limite.

2.3.3.2. 2. Il faut souligner le rôle que joue l'intégrité du boudin contenu dans la gélule sur l'obtention d'une vitesse de libération in vitro reproductible, ceci est bien montré par les résultats de trois essais de dissolution (figure 36) sur une même formule préparée industriellement et de composition suivante :

../..

Figure 36



Naftidrofuryl granulé	200 mg par gélule soit 74 %
Hydroxypropylméthylcellulose	60 mg par gélule soit 22 %
Polyvinylpyrrolidone	5 mg par gélule soit 2 %
Stéarate de magnésium	5 mg par gélule soit 2 %

Nous avons ouvert les gélules après fabrication, on constate que certaines contiennent uniquement de la poudre et non pas un boudin ; le profil de dissolution n° 3 est obtenu à partir d'une gélule dont le contenu n'est pas suffisamment compacté.

Pour obtenir une libération reproductible, il faut donc que le boudin de poudre dans l'enveloppe reste cohérent et qu'il occupe le maximum de place.

Ce mode de remplissage ne convient donc pas parfaitement.

2.4. Essais pilotes réalisés avec une machine à remplir les gélules par vis doseuse :

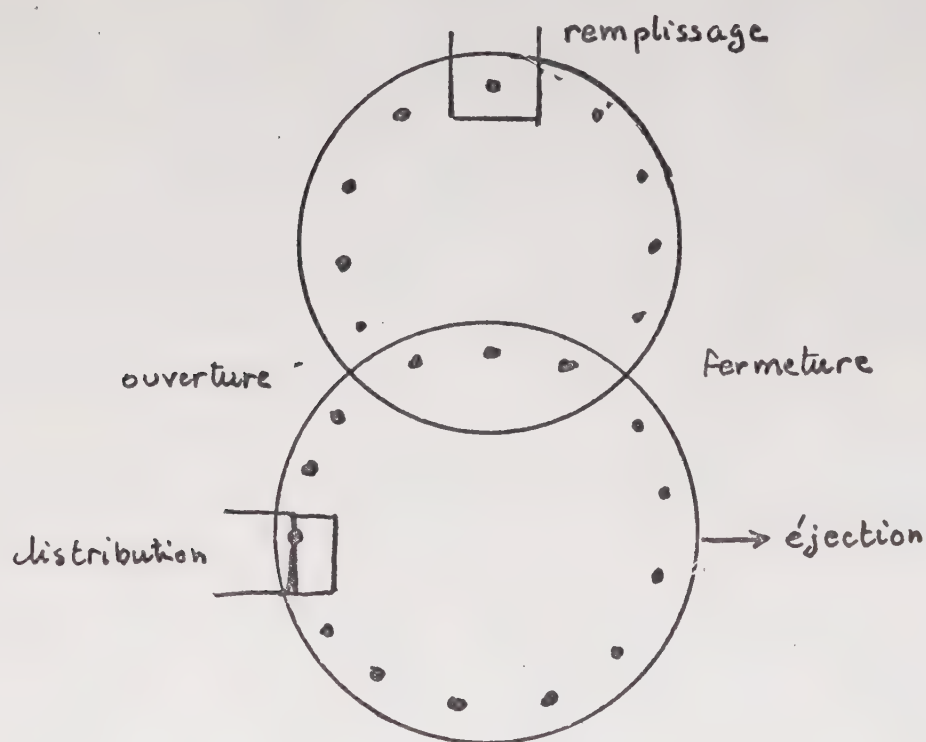
2.4.1. Généralités

La série d'essais que nous avons réalisée sur machine ZANASI montre qu'il est possible de remplir des gélules avec un mélange principe actif - polymère hydrophile, dans certaines conditions (beaucoup de lubrifiant ; adjuvant facilitant la compaction, réglage élevé de la compression) ; cependant ce mode de remplissage n'est pas totalement satisfaisant : en effet, il pose un problème au niveau de l'obtention de boudins suffisamment cohérents pour ne pas donner de poudre dans la gélule après éjection. Nos essais ont montré qu'une fois l'enveloppe de gélatine dissoute, la solubilisation initiale de principe actif est plus importante dans ce cas, d'où des différences de vitesse de libération ;

nous avons donc pensé qu'en utilisant une machine à vis doseuse, ce problème serait résolu.

La machine est une machine HÖFLIGER + KARG type G K F 50. Le principe de fonctionnement en a été schématisé à la figure 19 ; la figure 37 ci-dessous illustre les différentes étapes de l'opération.

Figure 37



Les gélules sont déversées en vrac dans un dispositif de triage qui les oriente et les conduit à la verticale dans un tube. A partir de ce tube les gélules sont amenées par un coude à l'horizontale sur un rectificateur qui va permettre aux gélules de se placer dans les alvéoles de la platine de chargement. Les corps sont ensuite séparés des couvercles par le vide et aspirés dans les alvéoles de la platine inférieure de transport.

Cette platine est placée sous celle de chargement, elle est de dimension un peu supérieure. Les corps des gélules, logés dans la platine de transport, sont dirigés vers le poste de dosage. Cette station de dosage se compose d'une trémie d'alimentation et d'un système doseur du type vis sans fin. La trémie est alimentée à partir d'un réservoir à commande manuelle et le niveau de poudre y est maintenu constant.

L'opération de remplissage se déroule de la façon suivante (cf. figure 19 page 142) : la poudre repose dans la trémie doseuse plus ou moins conique, avec une vis sans fin, placée dans l'axe de l'écoulement, qui assure directement le dosage dans le corps des gélules ; le remplissage peut être réglé de façon variable à partir d'un minimum jusqu'au maximum du corps de la gélule, ceci suivant le nombre de tours de vis ; on peut même obtenir un léger tassement de la poudre.

Vu la forme conique de la trémie à écoulement central, le niveau de matière ne s'abaisse pas régulièrement. L'écoulement, au lieu d'être fluide, a plutôt tendance à être granuleux. Lorsque les propriétés rhéologiques sont défavorables, la rotation du colimaçon peut conduire à la formation d'un canal qui cesse de se remplir. Il en résulte des gélules imparfaitement remplies. La seule solution consiste à incorporer un dispositif de brassage dans la trémie. La masse à répartir doit donc posséder de bonnes qualités d'écoulement ; les déchets (gélules éclatées ou non remplies) peuvent ne pas être négligeables rendant indispensable un triage.

Lors de nos essais nous avons travaillé avec une machine équipée pour remplir des gélules de taille 0 ; nous avons opté pour cette taille car nous avons estimé qu'elle offrait le volume nécessaire pour accepter une quantité de mélange pulvérulent contenant 200 mg environ de Naftidrofuryl.

2.4.2. Les essais :

Dans un premier temps nous avons simplement préparé le mélange pulvérulent suivant :

Naftidrofuryl poudre	70 %
Hydroxypropylméthylcellulose	25 %
Talc	5 %

Les poudres sont tamisées sur un tamis de vide de maille de 0,280 mm, pesées et mélangées 30 mn au mélangeur cubique (cf. page 149). Le titre du mélange obtenu (1 kg) est vérifié.

L'essai de remplissage s'est déroulé de la façon suivante : la machine équipée pour remplir des gélules n° 0 (poids moyen des gélules vides 103 mg) est munie d'une vis n° 26. Le remplissage est réglé afin d'introduire le maximum de poudre possible dans la gélule vide : on obtient ainsi des gélules pesant 340 mg , ce qui correspond à environ 165 mg de Naftidrofuryl par gélule (dose un peu insuffisante) ; la fabrication est cependant poursuivie avec ce réglage, mais très rapidement nous avons constaté que le poids des gélules devient irrégulier et qu'au bout de quelques minutes, elles ne sont plus remplies ; après arrêt de la machine et démontage du bol-doseur, nous avons observé :

- que l'intérieur du bol (une fois celui-ci vidé) était tapissé par une couche de poudre dans l'espace qui sépare sa paroi du passage de la pale de l'agitateur.
- que l'orifice en bas du bol était diminué, plus ou moins obstrué par cette couche.
- que la vis sans fin était encrassée.

Il a donc fallu améliorer les propriétés rhéologiques du mélange et ajouter à la formule des agents d'écoulement classiquement employés :

2 % de stéarate de magnésium et 1 % de lévilité ; la formule devient donc :

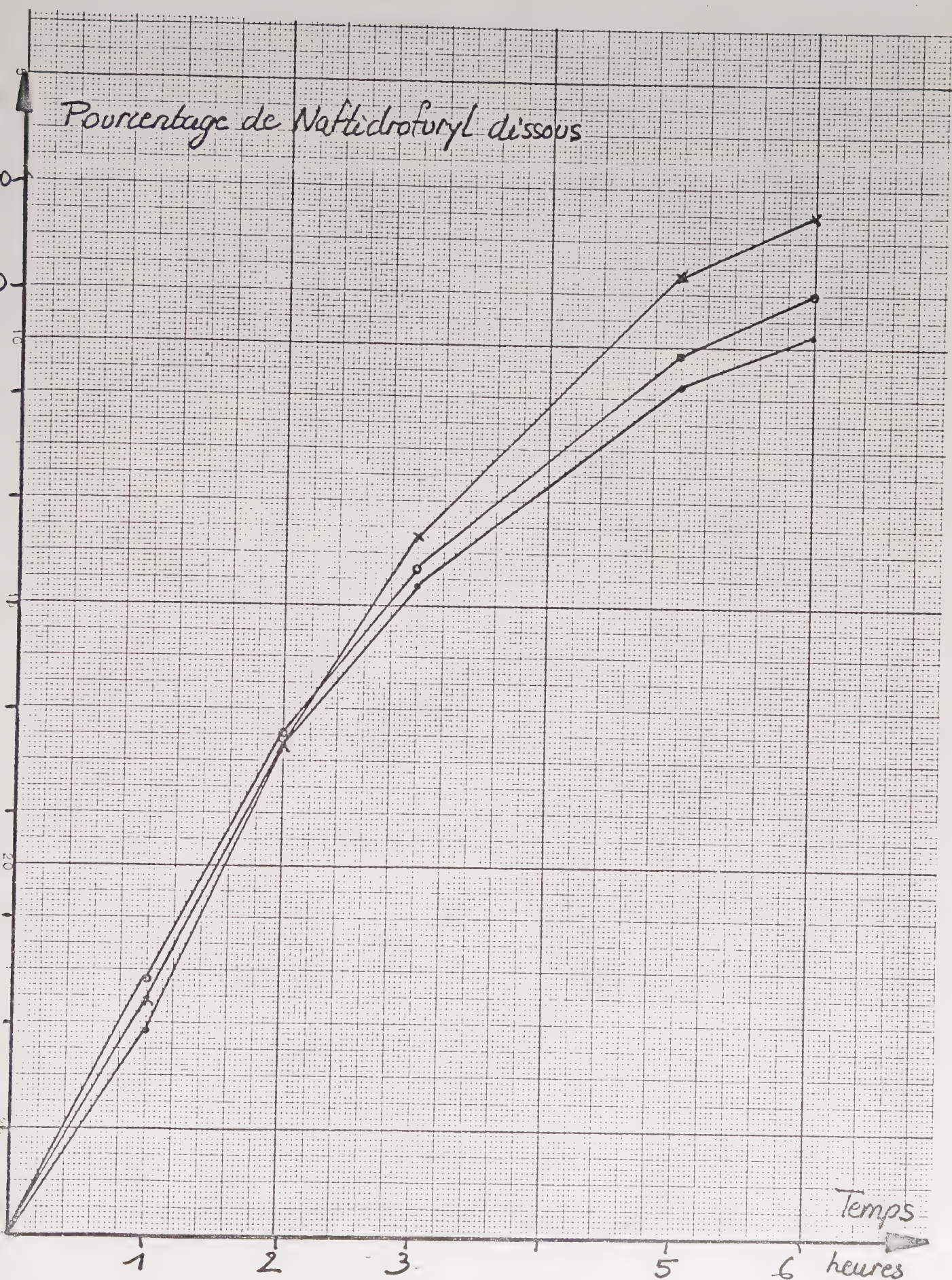
Naftidrofuryl poudre	68 %
Hydroxypropylméthylcellulose	24 %
Talc	5 %
Stéarate de magnésium	2 %
Lévilité	1 %

L'essai de remplissage a été repris, sans changer le réglage de la machine, qu'on laisse tourner pendant un quart d'heure ; nous avons observé que, bien qu'il n'y ait plus d'encrassement de la vis doseuse, certaines gélules ne sont pas remplies totalement.

La pesée individuelle des gélules obtenues permet de trier une population majoritaire dont le poids du contenu est de 210 mg en moyenne, ce qui correspond à 150 mg de Naftidrofuryl.

Le profil de dissolution obtenu est présenté à la figure 38 (3 essais sur 4 gélules).

Figure 38. : Contrôle de la dissolution du principe actif (3 essais)



L'examen de ces courbes nous permet de conclure que pour un taux d'hydroxypropylméthylcellulose de 20 à 25 % et dans ces conditions de fabrication, la vitesse de dissolution in vitro obtenue est conforme aux normes choisies.

Pour obtenir un remplissage industriellement valable il faut que le mélange pulvérulent coule mieux ; pour atteindre ce but nous avons préparé un nouveau mélange avec du Naftidrofuryl granulé (cf. page 158). Celui-ci est incorporé au mélange préalablement obtenu des différents adjuvants ; la formule est la suivante :

Naftidrofuryl granulé	72 %
Hydroxypropylméthylcellulose	20 %
Talc	5 %
Stéarate de magnésium	2 %
Lévilite	1 %

Le tableau 10 donne une comparaison des paramètres de fluidité pour ce mélange et le précédent. Ces paramètres ont été les suivants :

- V_0 : volume en ml occupé par 50 g de mélange pulvérulent avant tassement.

- V_{300} : volume en ml occupé par les mêmes 50 g de mélange pulvérulent après tassement ; la poudre est placée dans une éprouvette de 250 ml à laquelle nous avons fait subir 300 chutes répétées d'une hauteur d'environ 5 cm afin de provoquer le tassement.

- vitesse d'écoulement de 100 g de poudre placée dans un entonnoir dont le diamètre du tube d'écoulement est de 4 mm ; nous mesurons en seconde le temps nécessaire pour que toute la poudre s'écoule librement de l'entonnoir.

Tableau 10

Mélange	V ₀ ml	V ₃₀₀ ml	écoulement
au Naftidrofuryl en poudre	180	97	impossible
au Naftidrofuryl granulé	98	77	4 secondes

Ces mesures laissent espérer un remplissage beaucoup plus facile ; et c'est effectivement ce qui a été constaté au cours de l'essai ; vu la densité du mélange il a été possible d'atteindre sans problèmes particuliers la valeur de 200 mg de Naftidrofuryl par gélule de taille 0 .

Les résultats de la fabrication et du contrôle du lot obtenu sont présentés selon le schéma habituel (cf. paragraphe 2.2.2. page 149) au tableau 11 et aux figures 39 et 40 (carte de fabrication et contrôle de la vitesse de dissolution).

2.4.3. Commentaires et conclusions :

2.4.3.1. L'examen des courbes de dissolution montre qu'on obtient l'effet retard souhaité. En ce qui concerne les autres qualités du lot obtenu elles sont bonnes.

../..

Tableau 11

LOT : E 28 III		POLYMERE HYDROPHILE : Hydroxypropylméthylcellulose	
FORMULE THEORIQUE :		Unitaire	Centésimale
Naftidrofuryl granulé		200	72 %
Hydroxypropylméthylcellulose		56	20 %
Talc		14	5 %
Stéarate de magnésium		5	2 %
Lévilite		3	1 %
		278 mg	100 %
GELULES VIDES : taille 0 ; poids moyen : 103 mg			
REMARQUES DE FABRICATION : bon écoulement ; remplissage régulier.			
PRECISION DE REPARTITION :			
- poids moyen		:	401 mg
- écart supérieur		:	+ 4,7 %
- écart inférieur		:	- 5 %
TITRE EN NAFTIDROFURYL DES GELULES PREPAREES :			
214,5 mg de Naftidrofuryl par gélule			

.../...

Figure 39 : Carte de contrôle de fabrication

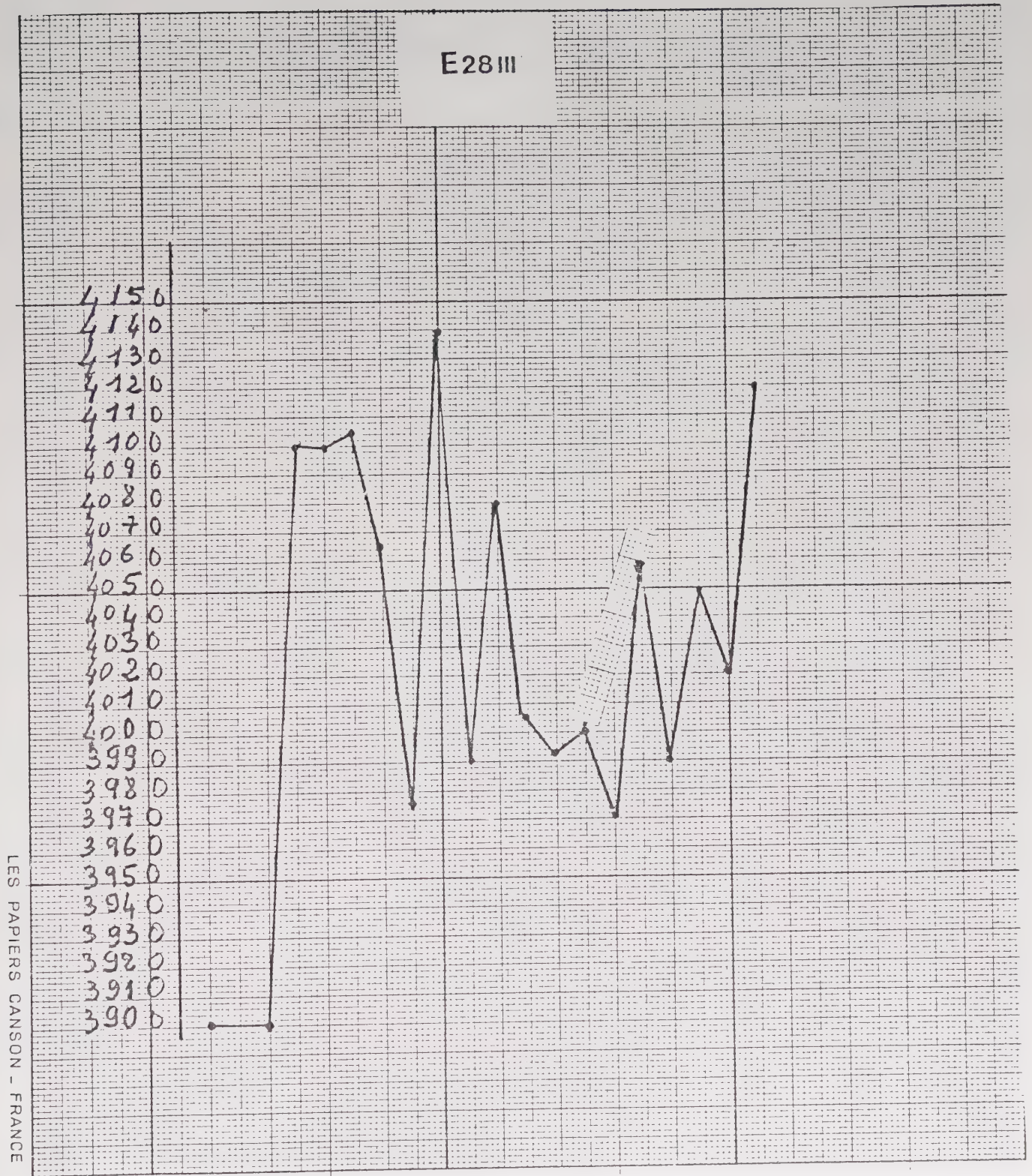
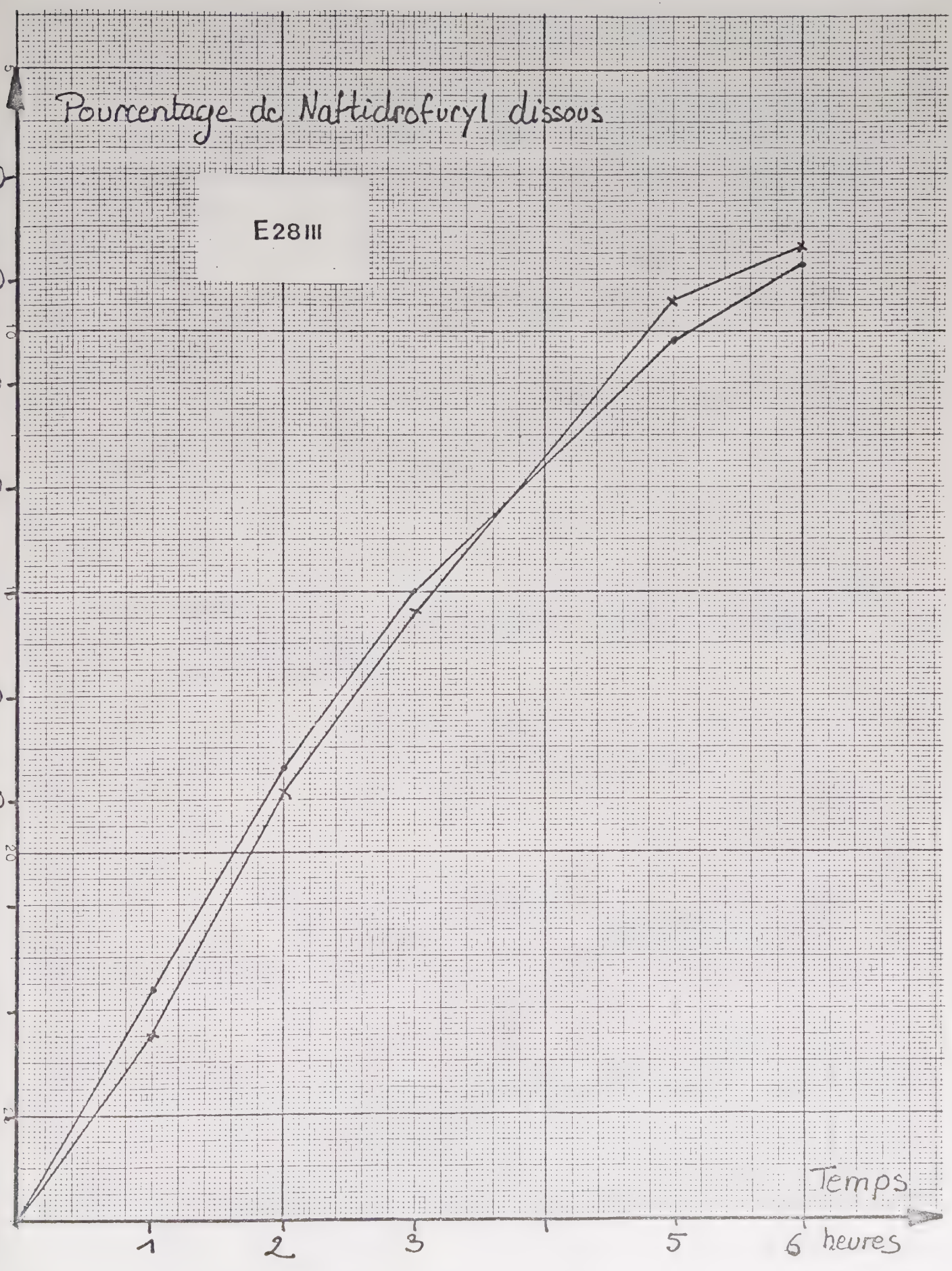


Figure 40. : Contrôle de la dissolution du principe actif (deux essais)



2.4.3.2. Il faut toutefois noter que la nécessité de granuler le Naftidrofuryl paraît due aux propriétés intrinsèques du principe actif; en effet, dans les mêmes conditions, avec la même machine, nous avons préparé un lot à base d'Aspirine (lot dont les caractéristiques sont données pages 237-238) ; la fabrication s'est déroulée dans de bonnes conditions bien que le principe actif soit pulvérulent (Rhodine[®] pulvérisée).

Il semble donc que ce procédé de remplissage soit plus simple et mieux adapté pour le cas qui nous concerne que le procédé par compresse-doseur.

2.5. Etude complémentaire de la libération du Naftidrofuryl à partir de gélules à matrice hydrophile obtenues industriellement

Ces essais concernent la qualité biogalénique des gélules fabriquées ; ils ont été réalisés pour étudier :

- la reproductibilité des résultats de dissolution in vitro obtenus.
- leur éventuelle variation :
 - . après vieillissement de la formule,
 - . sous l'influence d'enzymes présentes dans le milieu d'épreuve.

2.5.1. Etude de la reproductibilité des résultats de dissolution et de l'influence de la prise d'essai :

Tous les essais de dissolution décrits jusqu'ici dans notre travail, ont été effectués en traitant simultanément 4 gélules ;

les courbes présentées sont la moyenne de 2 ou 3 tests mis en oeuvre de cette manière.

Pour juger de la reproductibilité de la vitesse de dissolution mesurée, il nous a paru nécessaire d'opérer sur une seule unité de prise, c'est-à-dire une seule gélule.

Cet essai a été pratiqué sur deux lots :

- lot OF 1566 obtenu sur machine ZANASI c'est-à-dire remplissage par compresse-doseur,

- lot E 28 III fabriqué sur machine HÖFLIGER et KARG ; c'est-à-dire remplissage par vis doseuse.

Nous avons ainsi retenu une formule pour chaque type de machine ; dans les deux cas l'adjuvant hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose.

Le mode opératoire du test de dissolution est exactement le même que celui décrit page 95 , seule la prise d'essai est différente.

Pour chacun des deux lots l'essai a été répété 6 fois sur une seule gélule.

Les résultats sont présentés sur les figures 41 à 44, on y trouve d'une part les 6 courbes obtenues et d'autre part la courbe moyenne avec les amplitudes de variation (moyenne arithmétique des 6 mesures).

On peut dire au vu des résultats que la reproductibilité de libération est bonne dans les deux cas. On peut aussi noter que les tracés obtenus sont les mêmes qu'avec les essais sur 4 gélules (cf. figures 30. et 40 , pages 167 et 189).

Figure 41 : Etude de la reproductibilité de la dissolution à partir de gélules à matrice hydrophile

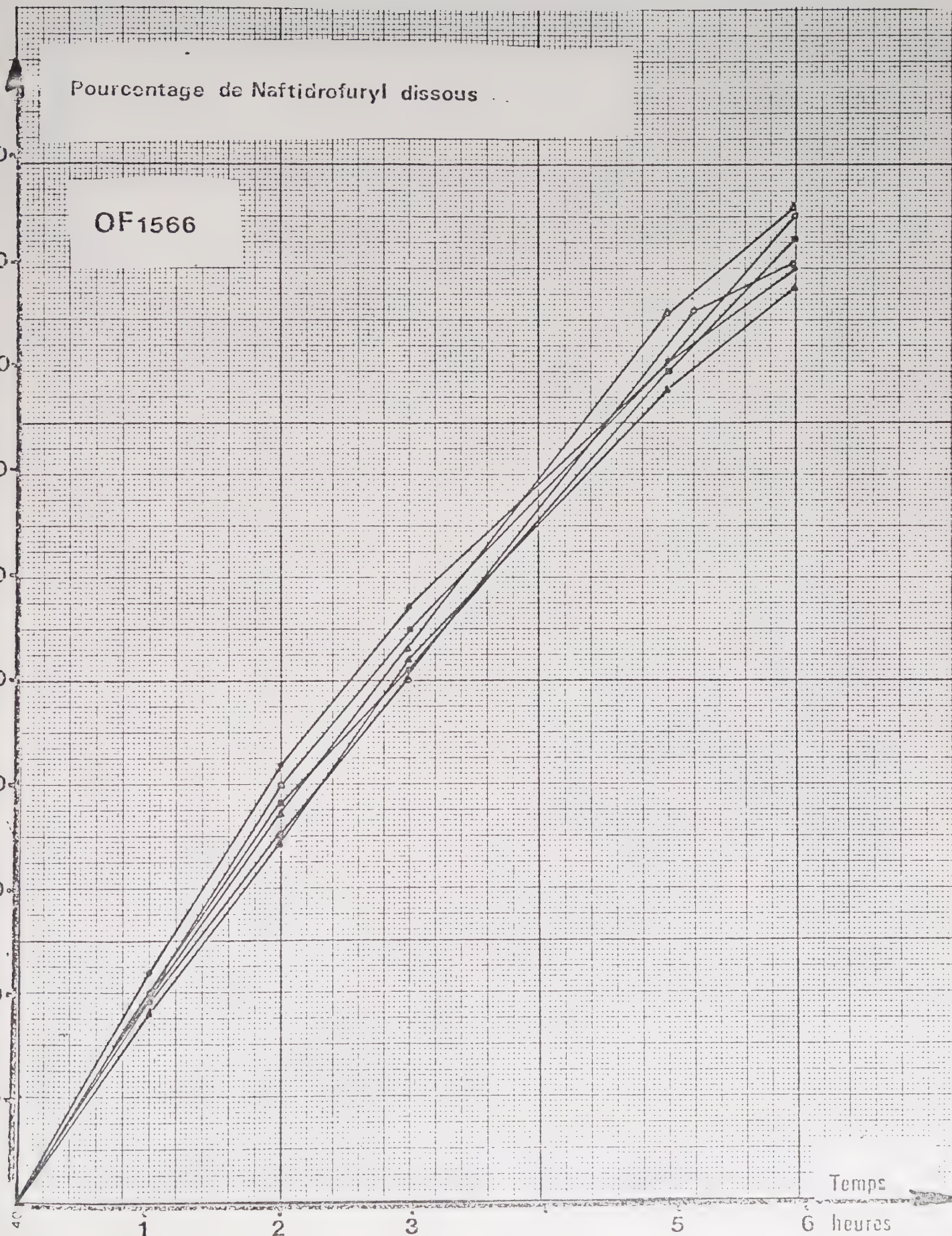


Figure 42 : Etude de la reproductibilité de la dissolution à partir de gélules à matrice hydrophile (courbe moyenne)

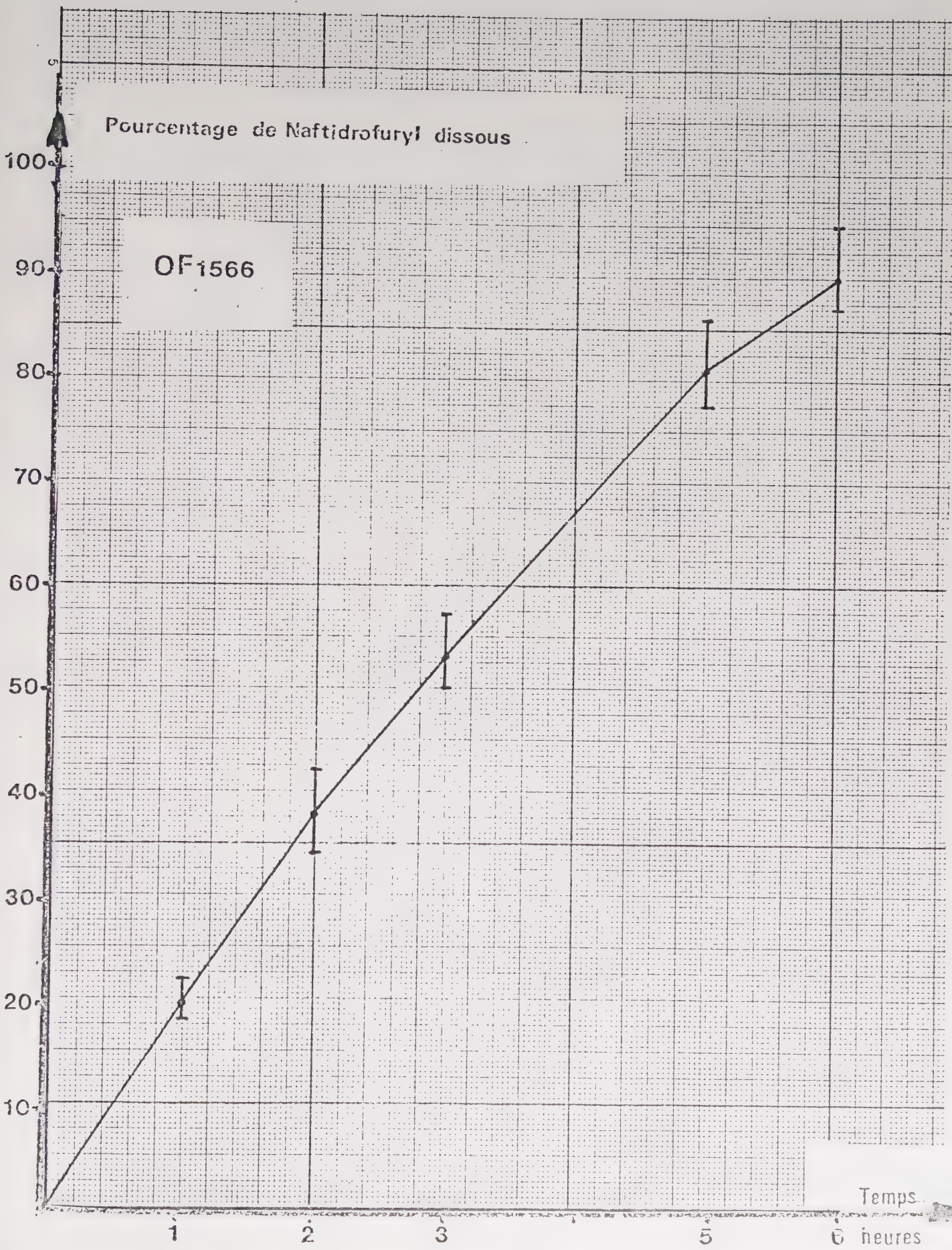


Figure 43 : Etude de la reproductibilité de la dissolution à partir de gélules à matrice hydrophile

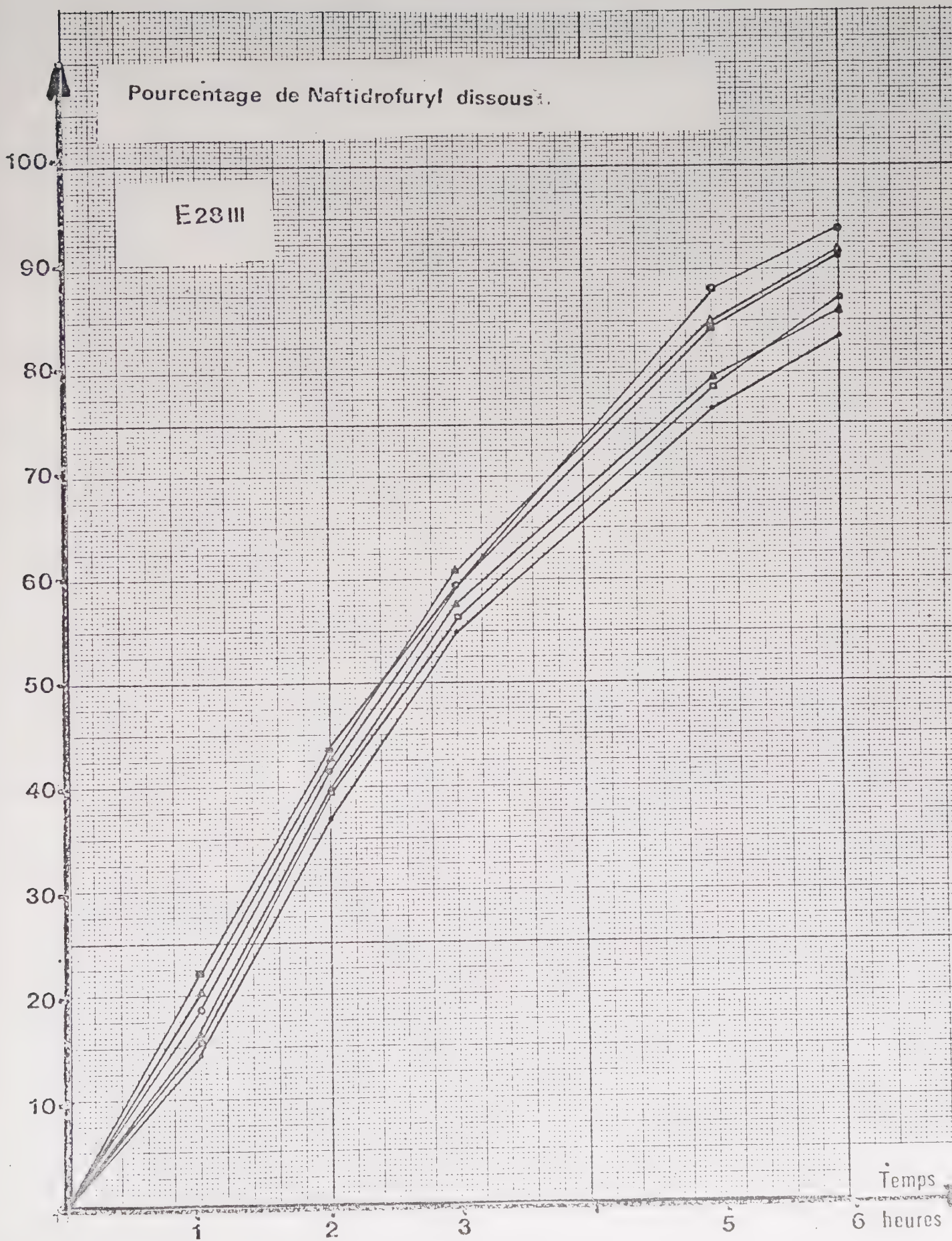
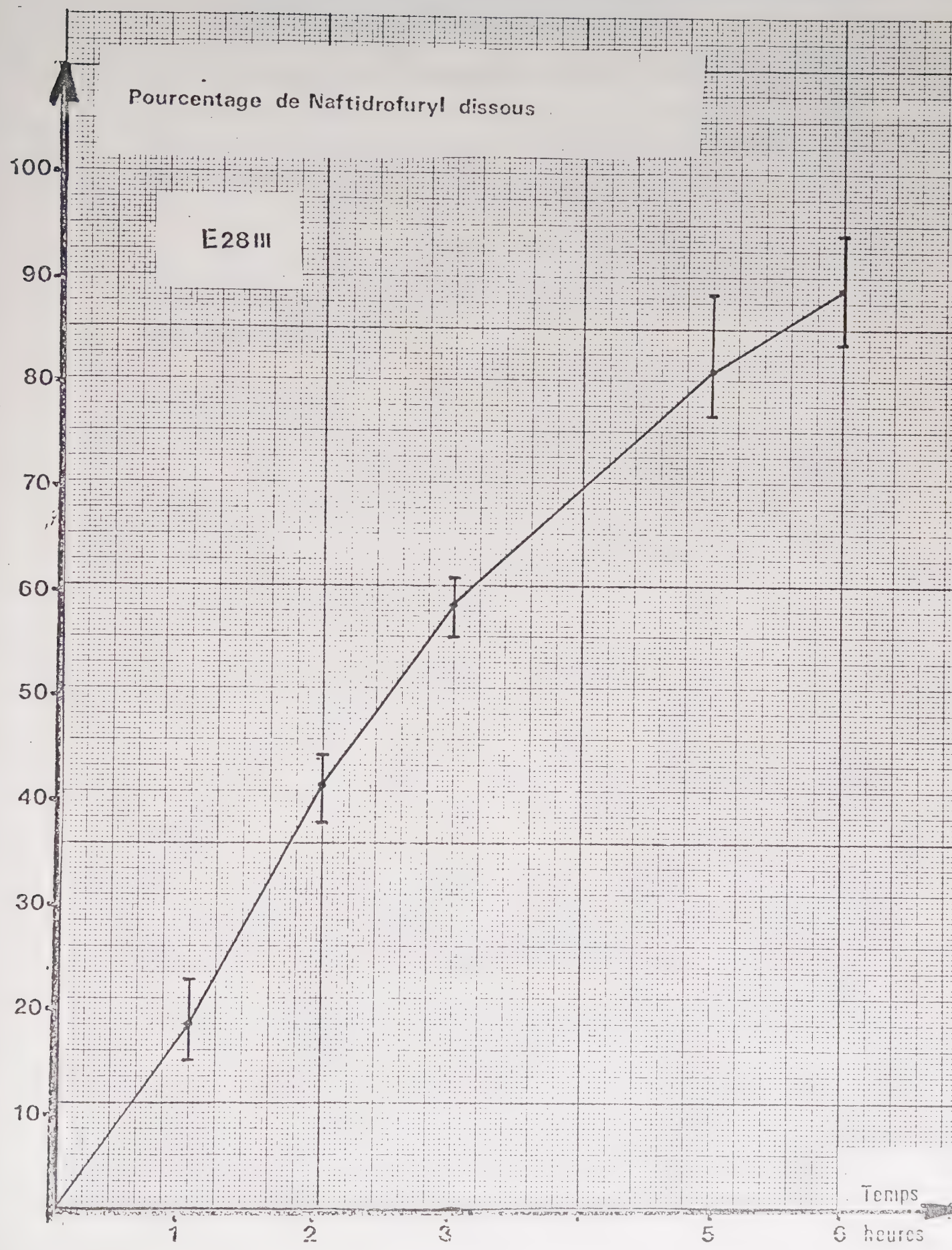


Figure 44 : Etude de la reproductibilité de la dissolution à partir de gélules à matrice hydrophile (courbe moyenne)



2.5.2. Essai de dissolution avec des milieux digestifs artificiels comportant des enzymes :

Le but de l'expérience est de vérifier que la présence d'enzymes n'influence pas la dissolution ; bien que les polymères utilisés ne soient pas digestibles, il était possible d'envisager une attaque de la matrice.

Le lot soumis à l'essai est le lot E 3164 à l'hydroxypropyl-méthylcellulose. La dissolution est étudiée dans les conditions habituelles sauf en ce qui concerne la composition des milieux d'épreuve.

2.5.2.1. Milieux

Les milieux artificiels avec enzymes utilisés sont ceux de l'U.S.P. XIX (110).

. Milieu gastrique artificiel avec enzymes :

Chlorure de sodium	2 g
Pepsine	3,2 g
Acide chlorhydrique concentré	7 ml
Eau permutée	q.s.p. 1000 ml

Dissoudre le chlorure de sodium dans 700 ml d'eau environ.

Mélanger la pepsine avec de l'acide chlorhydrique en triturant au mortier et ajouter la solution précédente. Compléter et mélanger de nouveau. Vérifier le pH (1,2).

. Milieu intestinal artificiel avec enzymes :

../..

A la formule du milieu intestinal sans enzymes (page 101) ajouter 10 g de pancréatine que l'on incorpore en agitant énergiquement dans la solution en cours de préparation juste avant d'ajuster le pH à 7,50 .

Ces milieux avec enzymes doivent être utilisés dans les 24 heures qui suivent leur préparation ; pendant ce temps le stockage doit être effectué à + 4 % .

La préparation des milieux à gradient de pH se fait par mélange des milieux gastrique et intestinal avec enzymes dans les proportions indiquées page 102 .

2.5.2.2. Dosage du Naftidrofuryl dans les prélèvements

La spectrophotométrie U.V. est impossible du fait de l'absorption due à certains acides aminés, constituants des protéines enzymatiques ; nous avons appliqué la méthode de dosage par le laurylsulfate de sodium en phase hétérogène ; la prise d'essai du milieu aqueux est de 20 ml (cf. page 149) .

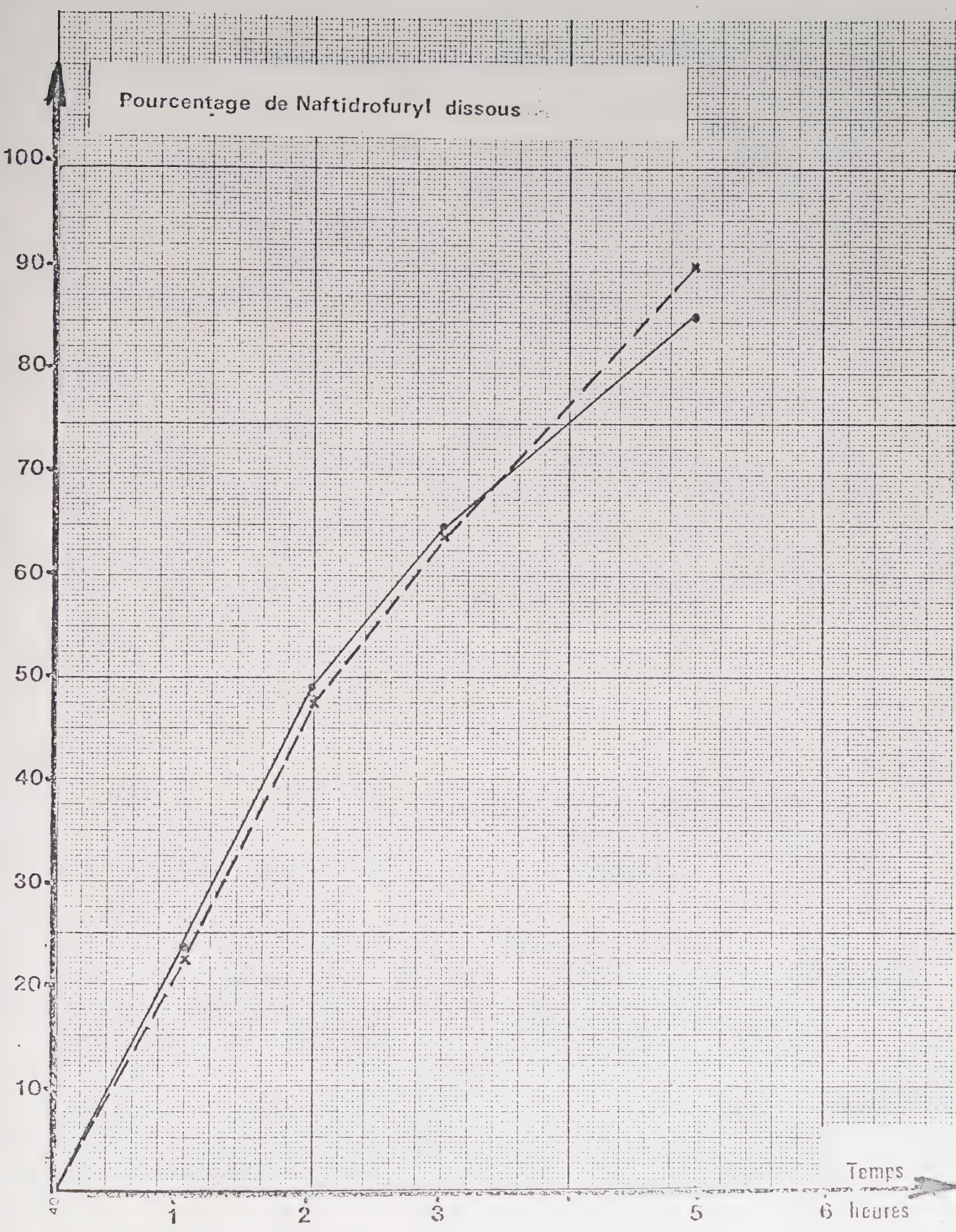
2.5.2.3. Résultats

Le test a été effectué sur une prise d'essai de 4 gélules.

Les résultats sont présentés sur la figure 45 en trait plein ; en pointillé est rappelé le résultat en milieux sans enzymes.

Les deux tracés sont fort voisins : la présence d'enzymes dans le milieu ne modifie donc pas sensiblement la libération du principe actif à partir de la matrice.

Figure 45 : Influence de la composition des milieux de dissolution : rôle des enzymes



2.5.3. Etude de l'influence du vieillissement des gélules :

Le but de ces expériences est de vérifier si au bout d'un certain temps de conservation la dissolution du Naftidrofuryl se fait toujours avec la même cinétique.

Les échantillons ont été conservés en flacons de verre à bouchon en bakélite vissé ; les flacons sont placés dans un placard à l'obscurité et à la température ambiante.

On a choisi 3 lots :

- E 3163 (poudre de gomme adragante)
- OF 1566 (Hydroxypropylméthylcellulose)
- OF 1567 (Polygalactomannane).

Pour chacun de ces lots, le temps écoulé entre la fabrication et l'essai a été de :

- 6,5 mois pour OF 1567
- 8 mois pour E 3163
- 15 mois pour OF 1566

Le test de dissolution est pratiqué dans les conditions standardisées habituelles : milieu à gradient de pH sans enzyme, prise d'essai de 4 gélules.

Les résultats sont exprimés de la façon suivante :

- . courbe 1 : moyenne de 2 dissolutions après vieillissement
- . courbe 2 : rappel des résultats après fabrication.

../..

Figure 46 : Influence du vieillissement sur la dissolution

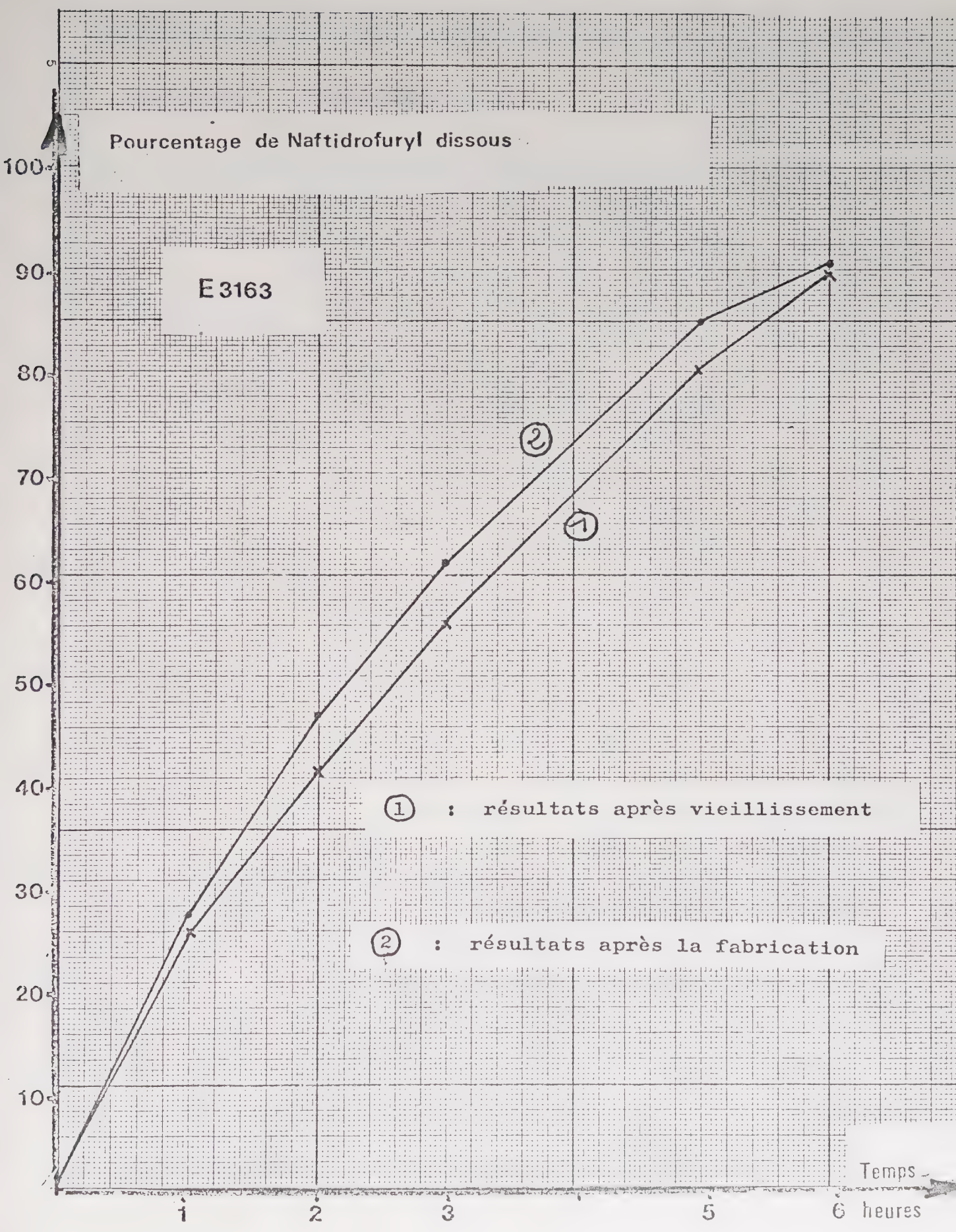


Figure 47 : Influence du vieillissement sur la dissolution

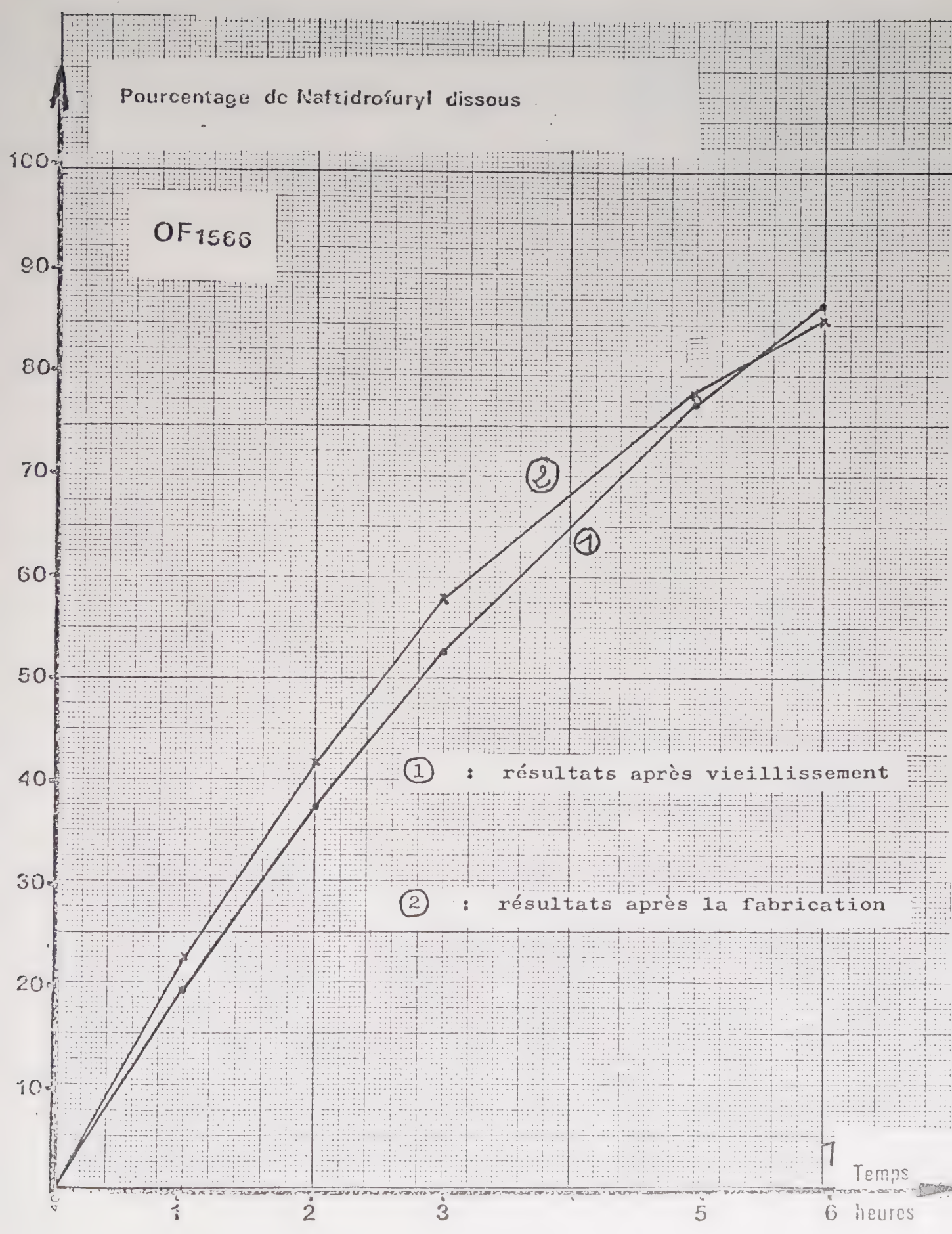
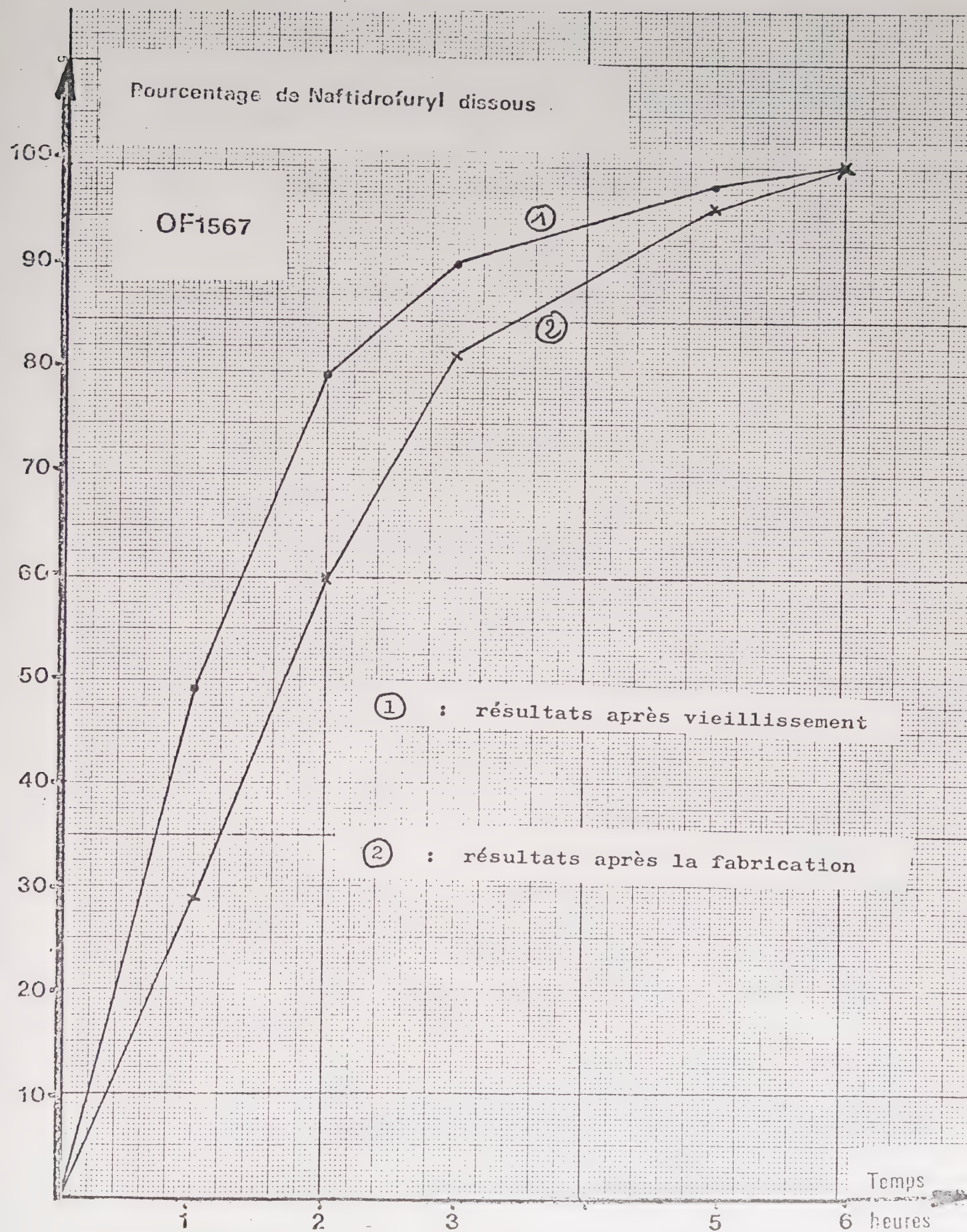


Figure 48 : Influence du vieillissement sur la dissolution



Il est possible de constater que pour les lots E 3163 et OF 1566, il n'y a pas de variation significative de la dissolution (très léger ralentissement) ; la conservation est donc bonne ; l'aspect organoleptique du contenu des gélules n'a d'ailleurs pas changé.

Pour la formule OF 1567 on note par contre une certaine augmentation de la vitesse de dissolution ; il n'y a pas de modification des caractères organoleptiques du contenu des gélules.

2.6. Conclusions

2.6.1. Du point de vue technologique :

La fabrication industrielle de gélules à matrice hydrophile ne pose donc pas de problèmes trop difficiles ; le résultat dépend en premier lieu des propriétés intrinsèques du principe actif choisi.

Il nous semble possible de dire :

- que les machines fonctionnant suivant le principe du compresseur-doseur ne sont pas les plus faciles à mettre en oeuvre ; la question de la compaction du mélange pulvérulent complique le problème ; pour étudier le rôle de ce facteur il faudrait disposer d'une machine équipée d'un système de mesure des forces de compression au niveau du piston (36) (101) (128).
- que les machines à vis doseuse sont préférables à condition de disposer d'un mélange pulvérulent de bonne fluidité.

../..

2.6.2. Du point de vue biogalénique :

Les résultats des tests de dissolution in vitro montrent :

- une bonne reproductibilité de la vitesse de libération in vitro du principe actif à partir de la matrice hydrophile.
- une persistance de la même vitesse de dissolution après conservation de la forme pharmaceutique.
- une supériorité de la machine à vis doseuse sur la machine à compresso-doseur, à condition que le corps de la gélule soit rempli au maximum par la poudre. Il nous semble toutefois que la machine idéale serait une machine remplissant les gélules par arasement et bourrage, mais ce type de machine paraît ne plus exister sur le marché.

3. EVALUATION IN VIVO DES GELULES A MATRICE HYDROPHILE

Les essais dont les résultats ont été présentés dans les chapitres précédents montrent deux séries de faits :

- d'une part on peut obtenir une libération prolongée du principe actif contenu dans une gélule si on remplit celle-ci d'un mélange du principe actif avec un polymère gonflant hydrophile ;

- d'autre part cet effet sur la libération du principe actif est reproductible in vitro pour une même formule et pour différentes unités de prise de cette formule.

Cependant il ne saurait être question d'envisager le développement d'une forme à action prolongée sans démontrer par des essais in vivo la valeur du procédé technologique mis en oeuvre ; en effet, comme nous l'avons souligné dans la première partie de cet exposé, les tests in vitro ne peuvent pas permettre une prévision de ce qui se produira après administration à l'homme de la forme galénique ; les facteurs mis en jeu sont alors très nombreux, complexes et difficiles à étudier.

Pour apprécier in vivo l'efficacité du procédé que nous proposons, nous avons dû tenir compte d'un certain nombre de contraintes, ce qui nous a conduit à réaliser l'essentiel de nos essais avec des gélules à matrice hydrophile à base d'Acide Acétylsalicylique ; en effet bien qu'une grande partie de l'expérimentation in vitro ait été effectuée avec des formules au Naftidrofuryl, nous n'avons pas pu disposer de l'appareillage analytique nécessaire à son dosage dans les milieux biologiques au moment d'entreprendre les études in vivo.

Parmi les autres principes actifs dont nous avons déterminé la libération in vitro à partir de gélules à matrice hydrophile nous avons alors retenu l'Aspirine. Nous avons fait ce choix car un examen de la littérature nous a permis de relever un certain nombre de techniques de dosage dans les milieux biologiques que nous pouvions facilement développer dans notre laboratoire ; de plus ce principe actif ayant déjà été bien étudié nous pouvions posséder ainsi des éléments de comparaison.

Au delà de ces questions purement matérielles, ce choix nous apportait aussi la possibilité de réaliser notre essai in vivo directement chez l'homme ; en effet il est bien connu que l'acide acétylsalicylique et ses métabolites sont en majorité excrétés par voie urinaire (42) (44) (122) ; aussi pour l'étude biopharmaceutique de notre forme galénique, comme l'ont déjà fait plusieurs auteurs (64) (77) (92) , nous nous sommes limités à la détermination de l'élimination urinaire des salicylés, sans étudier les variations de la salicylémie ; l'adoption de ce mode opératoire a l'avantage de soumettre les volontaires à des conditions expérimentales moins pénibles vu le nombre assez important de prélèvements nécessaires.

A la suite de ce premier groupe d'essais in vivo sur l'Aspirine (chapitre 3.1. page 223) qui nous a conduit à des conclusions encourageantes, une deuxième expérimentation a été réalisée chez le chien sur une formule au Naftidrofuryl ; les résultats sont présentés à la fin de cette partie au chapitre 3.2. page 263

3.1. Essais in vivo avec des gélules d'Aspirine

Ce chapitre se compose en premier lieu d'une présentation de la méthode expérimentale appliquée (3.1.1.). Une deuxième partie (3.1.2.) est consacrée à la présentation des résultats obtenus avec des formes galéniques d'Aspirine prises comme référence et des gélules à matrice hydrophile préparées semi-industriellement et formulées de manière à obtenir un profil de dissolution in vitro du principe actif similaire à ceux constatés au chapitre 122 page 131 .

Au vu de ces premiers résultats la prolongation d'action obtenue étant plutôt faible, nous avons étudié in vivo des gélules à matrice hydrophile à taux de polymère hydrophile plus élevé ; l'effet retard obtenu étant plus net nous avons pu alors étudier l'influence d'un certain nombre de paramètres ; la troisième partie de ce chapitre est consacrée à la présentation de ces résultats (3.1.3.).

3.1.1. Conditions de réalisation des essais in vivo :

3.1.1.1. Introduction

Comme nous l'avons indiqué ci-avant, nos essais in vivo ont été effectués sur l'homme : après administration orale de la forme pharmaceutique à étudier, nous avons mesuré l'excrétion urinaire des salicylés.

L'emploi de cette méthode nécessite la connaissance approfondie du métabolisme du principe actif utilisé ainsi que celle des différentes voies de l'élimination et leur importance réciproque. La plupart des produits sont recherchés dans les urines et de nombreux travaux ont utilisé ce protocole (105) (92).

Ces travaux ont montré de façon claire que le taux d'élimination urinaire dépendait des taux sanguins et que la cinétique d'élimination du produit dépend de la cinétique de son absorption, tout au moins dans le cas où la réabsorption tubulaire est négligeable.

En ce qui concerne l'acide acétylsalicylique de nombreuses études biopharmaceutiques de formes galéniques à base d'Aspirine ont été réalisées par détermination de l'excrétion urinaire (27)(57)(97), que ce soit pour des formes à action immédiate ou à action prolongée. Ceci paraît tout à fait valable puisqu'il a été prouvé par plusieurs auteurs que les taux d'excrétion urinaire sont un aussi bon reflet de l'absorption des salicylés administrés par voie orale que la salicylémie.(40)(43)(104)(41)

Il est classique de rappeler qu'au niveau gastrique l'Aspirine dont le pKa est de 3,5 se trouve sous forme non-ionisée liposoluble et subit alors une absorption importante par diffusion passive (7) ; cependant bien que dans l'intestin l'Aspirine subisse une ionisation plus importante que dans l'estomac, l'absorption, notamment au niveau du jéjunum n'est pas négligeable du fait de la très grande surface de résorption offerte par la muqueuse intestinale et du brassage permanent provoqué par le péristaltisme (7) ; d'ailleurs il aurait été constaté (7) que l'administration d'acide acétylsalicylique enrobé par des produits gastrorésistants, mais facilement désagregés dans l'intestin entraînait une absorption peu différente de celle obtenue avec l'acide acétylsalicylique non enrobé pouvant être libéré dans le milieu gastrique.

Le métabolisme de l'acide acétylsalicylique comporte plusieurs transformations d'importance variée, (7) (92) :

- hydrolyse : elle se produit dans le sang et divers tissus en particulier le rein et le foie et conduit à la formation de salicylates.

- hydroxylation : elle conduit, après hydrolyse, à la formation d'acide gentisique, d'acide acétylgentisique et d'acide 2-3 trihydroxybenzoïque ; ces différents composés se forment au niveau du foie, des reins et de la rate.

- condensation avec le glyco-colle : elle aboutit à la formation de l'acide salicylurique qui constitue le principal métabolite des salicylés chez l'homme.

- glycu-ro-conjugaison : elle se fait surtout au niveau du foie selon deux mécanismes d'importance équivalente : estérification sur la fonction acide ou éthérification sur la fonction phénol libérée par hydrolyse.

- formation d'acide uramino-salicylique : par condensation entre l'acide salicylique et l'acide gentisique.

L'excrétion du principe actif se fait principalement par l'urine :

. seule une faible fraction de salicylés restés intacts est éliminée : environ 10 % de la dose absorbée ; cette fraction augmente lorsque le pH urinaire augmente.

. le reste est éliminé sous forme métabolisée de la façon suivante : (7) :

- acide salicylurique : 10 à 50 %
- dérivés glycu-ro-conjugués : 15 à 40 %
- acide gentisique : 10 %
- acide uraminosalicylique : 15 à 40 %
- dérivés d'oxydation plus poussée : en faible quantité.

Le passage des salicylés dans l'urine se fait par filtration, diffusion glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Du point de vue de la cinétique d'élimination des salicylés totaux il faut noter que le temps de demi-vie des salicylés augmente en même temps que la dose administrée comme le montre le tableau 14 emprunté à LEVY (92).

Tableau 14

Principe actif	Dose en g	Voie d'administration	Demi-vie en heures
Salicylate de sodium	0,25	I.V.	2,4
Aspirine	1,0	orale	5,0
Aspirine	1,3	orale	6,1
Acide salicylique	1,3	I.V.	6,1
Salicylate de sodium	10 à 20	I.V.	19,0

Les temps de demi-vie vont de 2,4 heures à 19 heures pour des doses comprises entre 250 mg et 20 grammes.

Ces constatations ont été faites également pour la vitesse d'excrétion urinaire des salicylés totaux, comme le montre le tableau 15 toujours d'après LEVY (92).

../..

Tableau 15

Dose d'Aspirine administrée en g	% de la dose retrouvé dans les urines après 7,5 heures
0,16	70,0
0,24	70,4
0,32	71,5
0,64	55,3
0,97	52,1

On constate que le pourcentage de la dose excrété à un temps donné diminue quand on augmente la dose administrée.

Ce phénomène est plutôt rare puisque l'élimination de la plupart des principes actifs suit une cinétique d'ordre 1, c'est-à-dire que pour la plupart des principes actifs le temps de demi-vie est indépendant de la dose administrée.

Les travaux de LEVY ont contribué à expliquer ces faits (92) : cet auteur a constaté que lorsqu'on augmentait la dose d'Aspirine administrée, d'une part la quantité cumulée de salicylés totaux éliminés à un temps donné diminuait et que d'autre part la proportion d'acide salicylurique dans les métabolites diminuait elle aussi. Il a noté aussi que la vitesse d'élimination de l'acide salicylurique est constante pendant les douze premières heures qui suivent l'ingestion de la forme pharmaceutique et par conséquent suit une cinétique d'ordre 0 ; cette cinétique d'ordre 0 au départ s'explique par le fait que la formation d'acide salicylurique atteint rapidement un maximum ;

../..

ce maximum persiste tant que la quantité de salicylés dans l'organisme reste suffisante pour qu'il y ait saturation de la réaction de métabolisation des salicylates en acide salicylurique. A partir de ce moment la cinétique d'élimination des salicylés devient d'ordre 1 .

Si l'on construit la courbe donnant le logarithme de la quantité non excrétée en fonction du temps on peut constater ce phénomène (92) (Fig. 52).

On peut donc dire que :

- quand la dose administrée est assez faible l'élimination se fait par un processus du premier ordre et la demi-vie est courte.

- quand la dose est très importante la part du processus d'ordre 0 de l'acide salicylurique est négligeable jusqu'à ce que la plupart des salicylés soient éliminés ; l'élimination se produit donc en majorité par excrétion d'acide salicylique et des dérivés glycuco-conjugués ; la constante d'élimination de ce processus d'ordre complexe a une valeur moyenne de $0,032 \text{ heure}^{-1}$ ce qui correspond à une demi-vie de 22 heures.

- aux doses intermédiaires la contribution du processus d'ordre 0 est notable, mais la demi-vie augmente au fur et à mesure que cette part diminue, c'est-à-dire que la dose est plus élevée.

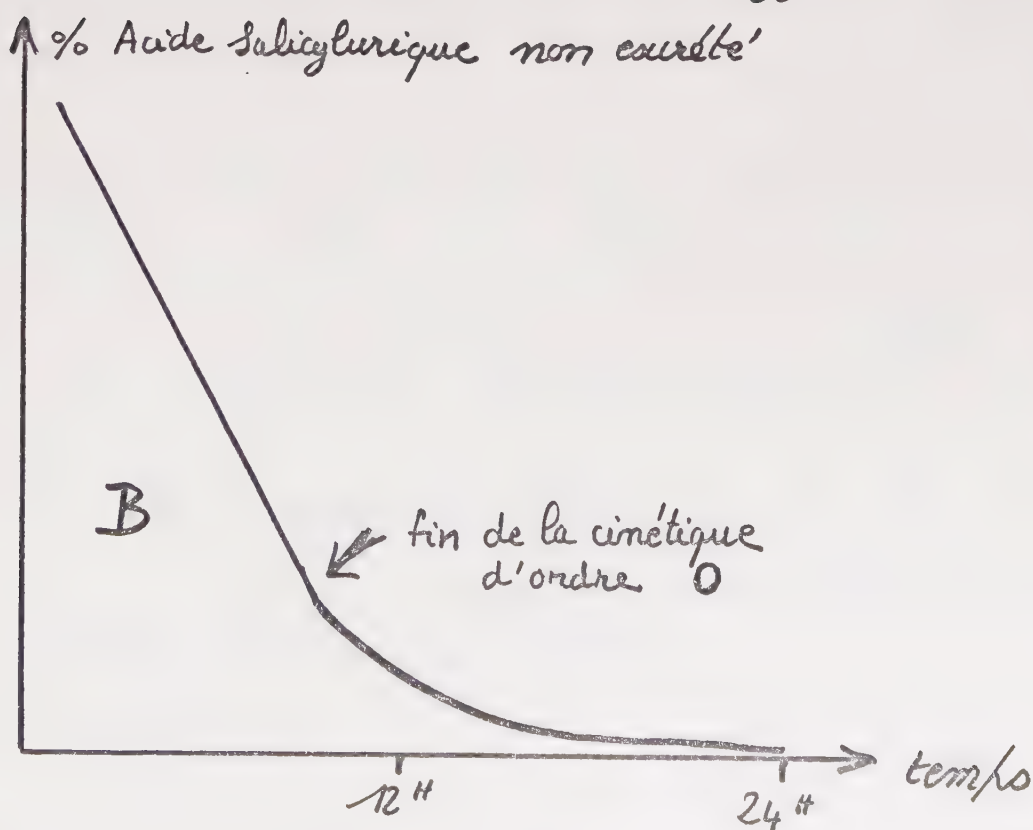
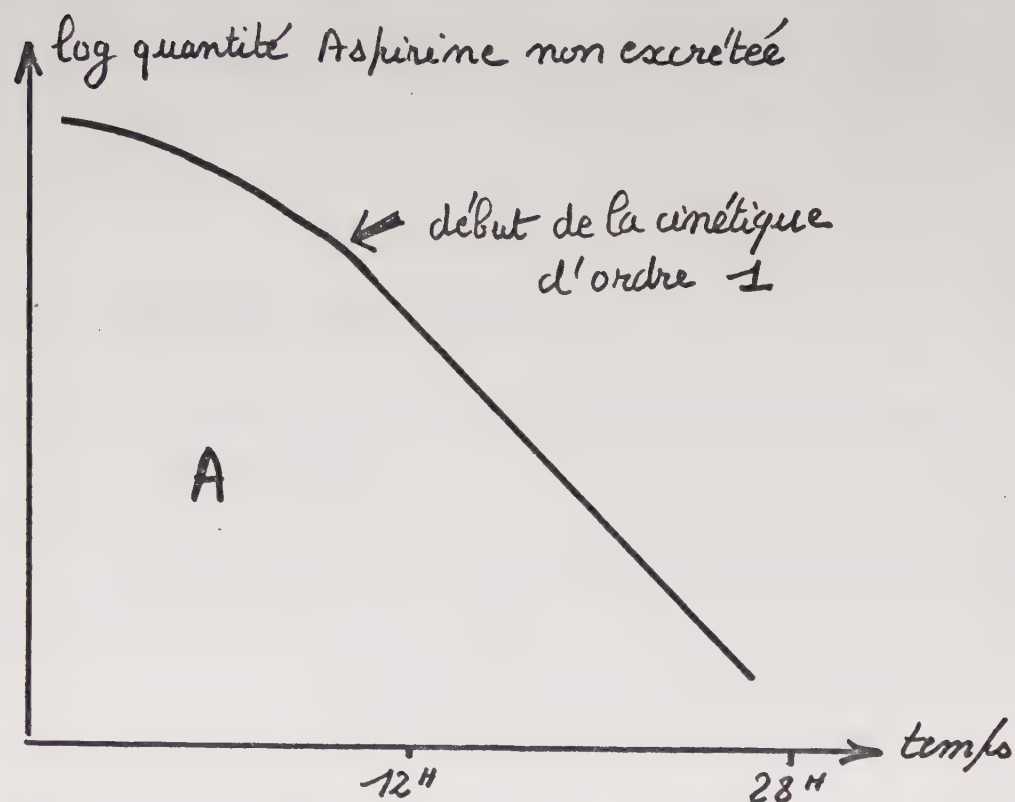
On voit donc qu'aux doses thérapeutiques courantes pour l'Aspirine l'élimination des salicylés ne suit une cinétique d'ordre 1 que lorsque la quantité à éliminer devient inférieure à 400 mg ; le calcul de la constante de vitesse d'élimination ne pouvant se faire que pour la partie de courbe obtenue en-dessous des 400 mg et qui est une droite en coordonnées semi-logarithmiques (92).

../..

Figure 52 :

A : Excrétion des Salicylés après administration de 1,5 g d'Aspirine

B : Excrétion de l'acide Salicylurique après administration de 1,5 g d'Aspirine



Cette constatation nous impose donc lors de notre étude in vivo d'administrer des doses très voisines d'acide acétylsalicylique pour pouvoir attribuer le ralentissement de l'excrétion éventuellement constaté à un retard d'absorption dû à une libération plus lente à partir de la forme pharmaceutique et non à la variation de la cinétique d'élimination provoquée par une augmentation de la dose.

3.1.1.2. Conditions opératoires

3.1.1.2. 1. Administration de la forme pharmaceutique d'Aspirine :

La dose d'Aspirine administrée sera toujours la plus proche possible de 600 mg.

Le nombre d'unités de prises nécessaire à l'obtention de cette dose est ingéré avec 250 ml d'eau le matin au lever par le sujet à jeun depuis la veille au soir.

Aucune boisson ni aucun aliment ne sont ensuite autorisés au sujet pendant les 4 heures qui suivent l'absorption de la dose. Passé ce délai de 4 heures, le sujet peut prendre boissons et aliments selon ses besoins mais dans les limites raisonnables de la vie courante, sans avoir à respecter de règles particulières.

3.1.1.2. 2. Prélèvements des urines

On recueille la totalité des urines émises pendant des intervalles de temps appropriés.

On prend comme temps 0 le moment de l'absorption de la forme galénique.

Dans le cas d'une forme à action immédiate ces intervalles sont de 0 à 2 h , 2 h à 4 h , 4 h à 6 h , 6 h à 8 h , 8 h à 10 h , 10 h à 12 h , 12 h à 15 h , 15 h à 24 h .

Dans le cas d'une forme à action supposée prolongée ces intervalles sont de 0 à 2 h , 2 h à 4 h , 4 h à 6 h , 6 h à 8 h , 8 h à 10 h , 10 h à 12 h , 12 h à 14 h , 14 h à 16 h , 16 h à 20 h , 20 h à 24 h .

Dans les deux cas au-delà de 24 h des prélèvements à des temps variables sont effectués pour vérifier que la quantité de salicylés présente dans les urines est pratiquement nulle (ce qui se produit toujours avant 30 h).

Un témoin d'urine est recueilli juste avant l'administration de la forme galénique, et servira de blanc aux mesures analytiques.

Pour chaque prélèvement le volume d'urine émis est noté et son pH est déterminé au papier indicateur ; une fraction aliquote de l'échantillon est conservée au réfrigérateur jusqu'à la fin de la période de prélèvement avant la mise en route du dosage.

Toutes les expériences réalisées sur un même sujet sont chronologiquement suffisamment espacées pour permettre la disparition des salicylés de son organisme (ce qui est vérifié par la valeur du témoin en début d'expérience).

../..

3.1.1.2. 3. Dosage des salicylés dans les urines :

3.1.1.2. 3.1. Généralités

De nombreuses méthodes ont été proposées pour la détermination des salicylés dans les liquides biologiques (65) (116) ; les plus employées sont les méthodes de TRINDER (136), de BRODIE (20) ou de LEVY (93) ; elles sont toutes basées sur la formation d'un complexe entre l'ion Fe^{+++} et la fonction phénol de l'acide salicylique.

La méthode de TRINDER mesure l'absorption à 540 nm d'un mélange d'urine et de réactif de TRINDER ; mais cette technique est peu précise et conduit à une erreur par défaut puisque le réactif de TRINDER ne réagit pas ou faiblement avec les métabolites de l'Aspirine.

Les méthodes de BRODIE ou de LEVY introduisent une hydrolyse acide préalable des métabolites puis une extraction de l'acide salicylique libéré, avant la réaction colorée avec l'ion ferrique. Cependant la mise en oeuvre de ces méthodes peut conduire d'après CHIOU (28) à certaines erreurs et il a proposé une méthode de dosage fondée sur le même principe mais plus simple et plus fiable ; c'est donc cette méthode que nous avons utilisée et dont nous présentons le mode opératoire ci-après.

3.1.1.2. 3.2. Principe de la méthode utilisée (28)

On détermine la quantité totale de salicylés contenue dans l'échantillon d'urine après hydrolyse acide de tous les métabolites. L'acide salicylique est extrait par le chloroforme ; une partie aliquote de l'extrait chloroformique est ensuite agitée contre du réactif de TRINDER modifié.

../..

Et on photomètre à 540 nm la coloration violacée obtenue par complexation de l'acide salicylique avec l'ion ferrique.

Le réactif de TRINDER modifié proposé par CHIOU a la composition suivante : (26)

Fe (NO ₃) ₃	4 g
HCl environ 1 N	12 ml
Eau distillée	q.s.p.. 100 ml

Ce réactif ne contient pas de chlorure mercurique dont la présence est inutile puisqu'il n'est pas nécessaire d'effectuer de défécation (le réactif n'est en contact qu'avec un extrait chloroformique de l'urine).

3.1.1.2. 3.3. Mode opératoire :

. 1- Dans un tube à culture en pyrex à bouchon vissé de 20 ml, on place 3 ml de l'échantillon d'urine puis on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Après avoir fermé les tubes on les place à l'étuve à 100°C pendant 17 heures.

Après ce délai et refroidissement on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique environ 6 N (préparé par dilution au demi d'acide concentré avec de l'eau distillée), et 6 ml de chloroforme exactement mesurés. Les tubes sont ensuite fixés horizontalement sur un agitateur à va-et-vient à l'aide d'un dispositif approprié et sont agités pendant 10 minutes (160 aller-retour par minute). On laisse ensuite les deux phases se séparer puis on élimine la phase aqueuse surnageante par aspiration.

On transfère alors 3 ml de phase chloroformique, mesurés avec précision, dans un autre tube à bouchon vissé contenant 6 ml de réactif de TRINDER modifié. On agite à nouveau les tubes pendant 10 minutes de la même manière que précédemment.

Après séparation des deux phases la densité optique de la phase aqueuse surnageante violacée est mesurée à 540 nm. Le réactif de TRINDER modifié est utilisé pour faire le réglage du 100 % de transmission.

Pour chaque expérience le dosage est réalisé en double (la valeur qui est donnée est donc la moyenne de ces deux essais) ; chaque série est toujours accompagnée de deux gammes de référence servant à construire la courbe étalon.

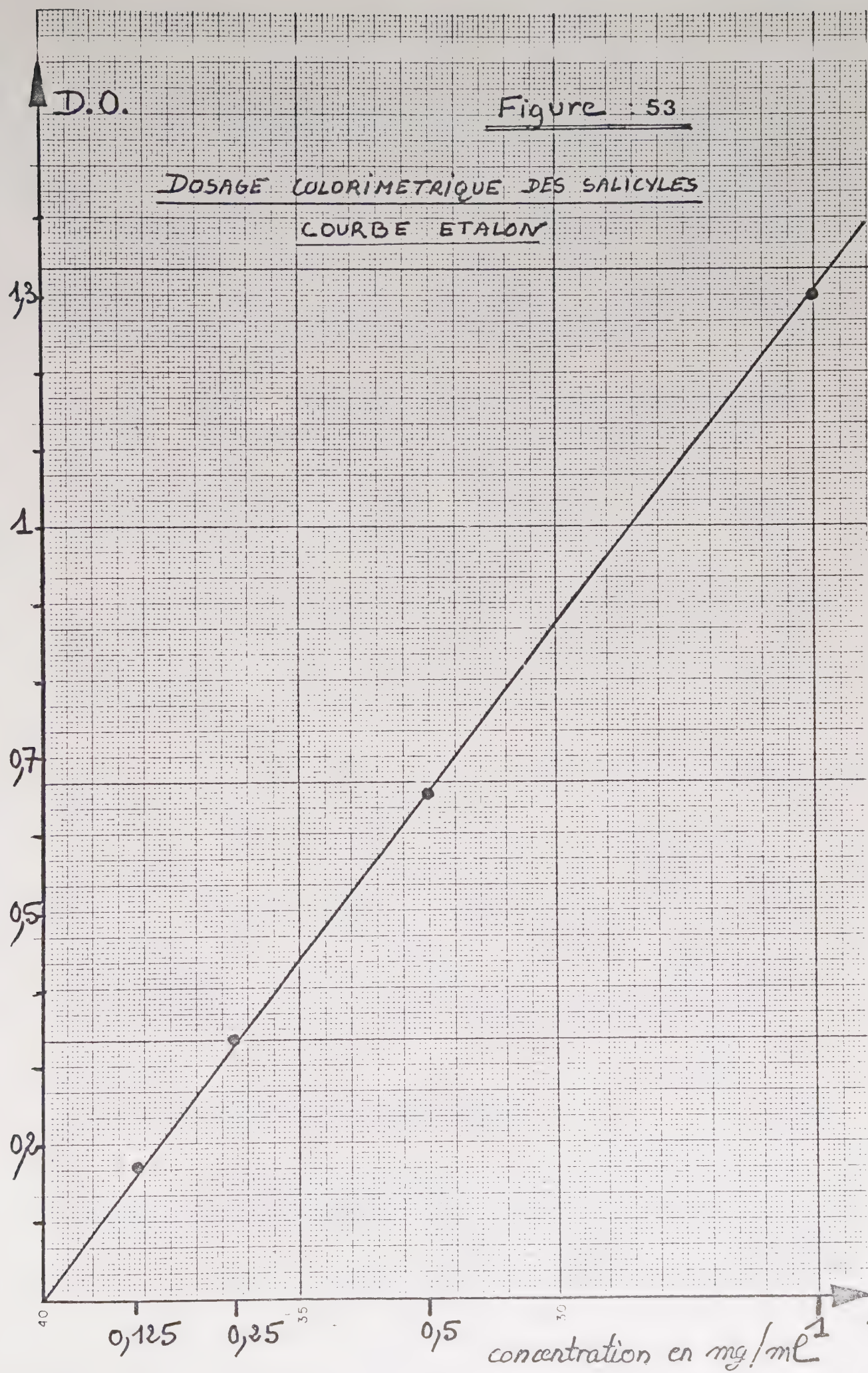
. 2- Courbe d'étalonnage : pour évaluer la concentration en salicylés totaux de chaque prélèvement d'urine on réalise une courbe d'étalonnage à l'aide de solutions étalon de salicylate de sodium (à 0,125 ; 0,250 ; 0,500 et 1,00 mg/ml de salicylate de sodium) dans l'eau distillée. Ces solutions sont soumises aux mêmes processus d'hydrolyse et d'extraction que les échantillons à analyser.

. 3- Témoin :

Lors de chaque expérience un échantillon témoin est préparé pour déterminer l'absorption parasite éventuelle due à d'autres constituants de l'urine et pour vérifier que le sujet n'élimine plus de salicylés.

Lors des calculs les valeurs de densités optiques obtenues pour ces blancs sont toujours retranchées des valeurs obtenues pour les essais.

../..



L'urine utilisée pour ce blanc est l'urine recueillie lorsque le sujet vide sa vessie au début du test.

On peut en effet considérer que la valeur du blanc qui se situe à un niveau très faible (0,010 à 0,020 unités D.O.) ne varie pratiquement pas pour un même sujet à différents moments de la journée comme le montre l'étude réalisée par les auteurs de la méthode (28).

A titre d'exemple, une des courbes d'étalonnage obtenues est reproduite sur la figure 53. Toutefois un étalonnage a été réalisé simultanément à chaque essai, puisque les résultats obtenus peuvent varier légèrement d'un lot à l'autre de réactif de TRINDER.

La courbe obtenue est une droite ; on peut calculer dans le cas présenté qu'une unité de densité optique correspond à 0,76 mg/ml de salicylate de sodium ou bien à 0,86 mg/ml d'acide acétylsalicylique.

Nous signalons d'ailleurs que nous avons toujours trouvé, lors de nos étalonnages, des résultats faiblement dispersés autour de la valeur citée ci-dessus ; ces résultats sont un peu différents de ceux annoncés par CHIOU (28) : 0,84 mg/ml de salicylate de sodium et 0,94 mg/ml d'Aspirine par unité de densité optique. Cette différence pourrait s'expliquer soit par une légère variation de la composition du réactif de TRINDER, soit peut être par des conditions d'agitation différentes dans les deux expérimentations.

3.1.1.2. 4. Expression des résultats :

Les résultats de tous les essais que nous avons effectués sont exprimés de la même manière.

../..

Tout d'abord un tableau de chiffres indique quelle est la formule soumise à l'essai, et le numéro du sujet qui l'a ingérée ; pour chaque intervalle de prélèvement est indiqué :

- le volume d'urine recueilli
- son pH (mesuré au papier indicateur)
- le résultat du dosage exprimé en mg d'Aspirine (chiffre qui est la moyenne des valeurs trouvées pour deux prises d'essais sur la même partie aliquote d'urine)
- l'excrétion des salicylés en mg/h
- la quantité totale d'Aspirine en mg excrétée à un temps donné depuis le temps 0 .
- le pourcentage de la dose excrétée à un temps donné depuis le temps 0 .

Ces différentes séries de chiffres nous permettent de construire deux graphiques :

- une courbe A traduisant le pourcentage de la dose excrétée en fonction du temps.
- une courbe B représentant l'excrétion urinaire de l'Aspirine en mg/h en fonction du temps ; ce type de courbe se présente comme une courbe de taux sanguins.

Pour chaque courbe correspondant à un essai pratiqué sur une forme retard nous faisons figurer en pointillé la courbe correspondant à l'excrétion obtenue sur le même sujet avec la même dose d'Aspirine mais dans une gélule à action immédiate.

../..

A partir de ces différentes courbes on peut déterminer les paramètres suivants :

Grâce à la courbe A :

- Q_u^{∞} : quantité totale d'Aspirine excrétée;
on exprimera toujours Q_u^{∞} en pourcentage de la dose ce qui nous donne directement une estimation de la biodisponibilité du principe actif à partir de la forme étudiée ;

- $t_{1/2}$: temps au bout duquel 50 % de la dose absorbée a été excrétée.

Grâce à la courbe B :

- $(\frac{dQ_u}{dt})_{\max}$: exprimé en mg/h qui correspond au sommet de la courbe 2 , c'est-à-dire à la valeur du pic maximum d'excrétion urinaire.

- $t_{\max}$: exprimé en heures qui est l'abscisse sur l'échelle des temps du pic maximum d'excrétion urinaire.

Pour chaque essai la comparaison de ces paramètres permet de tirer des conclusions.

3.1.1.2. 5. Caractéristiques des volontaires humains soumis à l'expérience :

Nous indiquons dans le tableau 16 la désignation codée et les "caractéristiques" des trois volontaires en bonne santé qui ont participé aux essais. Dans tous les cas chaque volontaire a absorbé un nombre de formes pharmaceutiques suffisant pour que la dose soit environ de 600 mg : ce nombre dépend de la teneur en principe actif de chaque forme galénique, il peut varier de 1 à 3 unités de prise ;

../..

Nous rappelons qu'il était important de fixer une dose et de s'y tenir rigoureusement puisque la cinétique d'excrétion urinaire varie en fonction de la dose (cf page 214).

Tableau 16

N° sujet	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)
1	masculin	25	70
2	masculin	24	65
3	féminin	48	60

3.1.2. Première série d'essais in vivo :

Cette série d'essais a été effectuée dans le but de montrer que la libération progressive in vitro de l'acide Acétylsalicylique à partir de gélules à matrice hydrophile entraîne une présence prolongée du principe actif dans le sang qui se traduit en conséquence par un allongement de la durée de l'excrétion urinaire des salicylés totaux.

../..

Nous avons pour cela administré au sujet n° 1 différentes formes pharmaceutiques d'Aspirine :

- formule A₁ : gélules à action immédiate contenant exclusivement 300 mg d'Aspirine moulinée par gélule.

- forme commerciale C₁ : solution obtenue extemporanément à partir de comprimés effervescents dosés à 330 mg d'Aspirine.

- forme commerciale C₂ : comprimés à action prolongée dosés à 500 mg d'Aspirine microencapsulée.

- forme commerciale C₃ : gélules à action prolongée contenant 400 mg d'un mélange d'Aspirine et d'Aspirine microencapsulée.

- formule A₄ : gélules à matrice hydrophile à base d'Aspirine et de Polygalactomannane dont la formule centésimale est la suivante :

Acide Acétylsalicylique	82 %
Polygalactomannane	10 %
Lubrifiant	8 %

Ces gélules A₄ ont été préparées semi-industriellement avec une machine ZANASI L 25 à compresse-doseur ; chaque gélule de taille n° 1 contient 305 mg de poudre soit 250 mg d'Aspirine.

Le taux de 10 % de Polygalactomannane permet d'obtenir un profil de dissolution in vitro de l'Aspirine voisin de ceux donnés par les formes commerciales C₂ et C₃ (voir page 135).

Pour fabriquer nos gélules A₁ et A₄ nous avons employé un lot d'Aspirine moulinée (RHODINE [®]) pulvérisée Rhône-Poulenc) dont les caractéristiques granulométriques sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 bis

RHODINE [®] pulvérisée	
Tamis ouverture de maille	Refus
160 μ m	16 %
100 μ m	28,5 %
63 μ m	32,5 %

Nous avons choisi et retenu cette qualité granulométrique d'Aspirine car elle permet de préparer un mélange pulvérulent homogène avec les polymères hydrophiles.

../..

Le nombre d'unités de prises administré ainsi que la dose reçue sont indiqués dans le tableau 17 suivant :

Tableau 17

Formule	Nombre d'unités	Dose mg
A_1	2	600
C_1	2	660
C_2	1	500
C_3	2	800
A_4	2	600

Les résultats sont présentés dans les pages suivantes :

L'examen des figures 54 à 59 et de la récapitulation à la figure 60 permet de tirer les conclusions suivantes :

- pour toutes les formules la biodisponibilité est très bonne (Q_{∞}^{∞} est toujours supérieure à 90 %).

- l'excrétion s'effectue en une durée de 15 à 24 h suivant les formules.

- la forme que nous souhaitons retard ne produit pas l'effet escompté (fig. 58) ; en effet excepté un retard de l'excrétion assez net au bout de deux heures, les courbes se rapprochent ensuite rapidement ; les $t_{1/2}$ ne diffèrent que de 0,5 heures.

../..

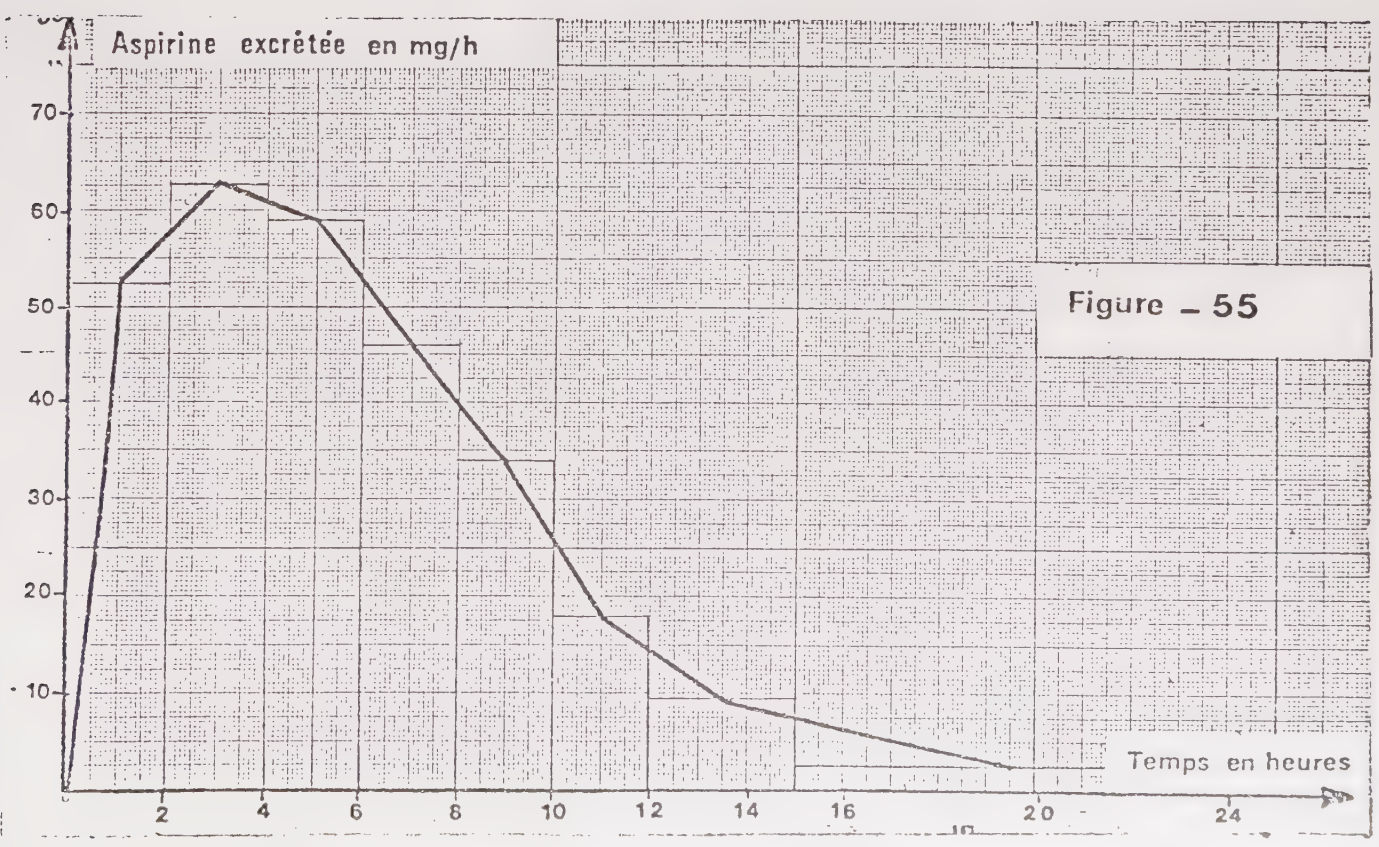
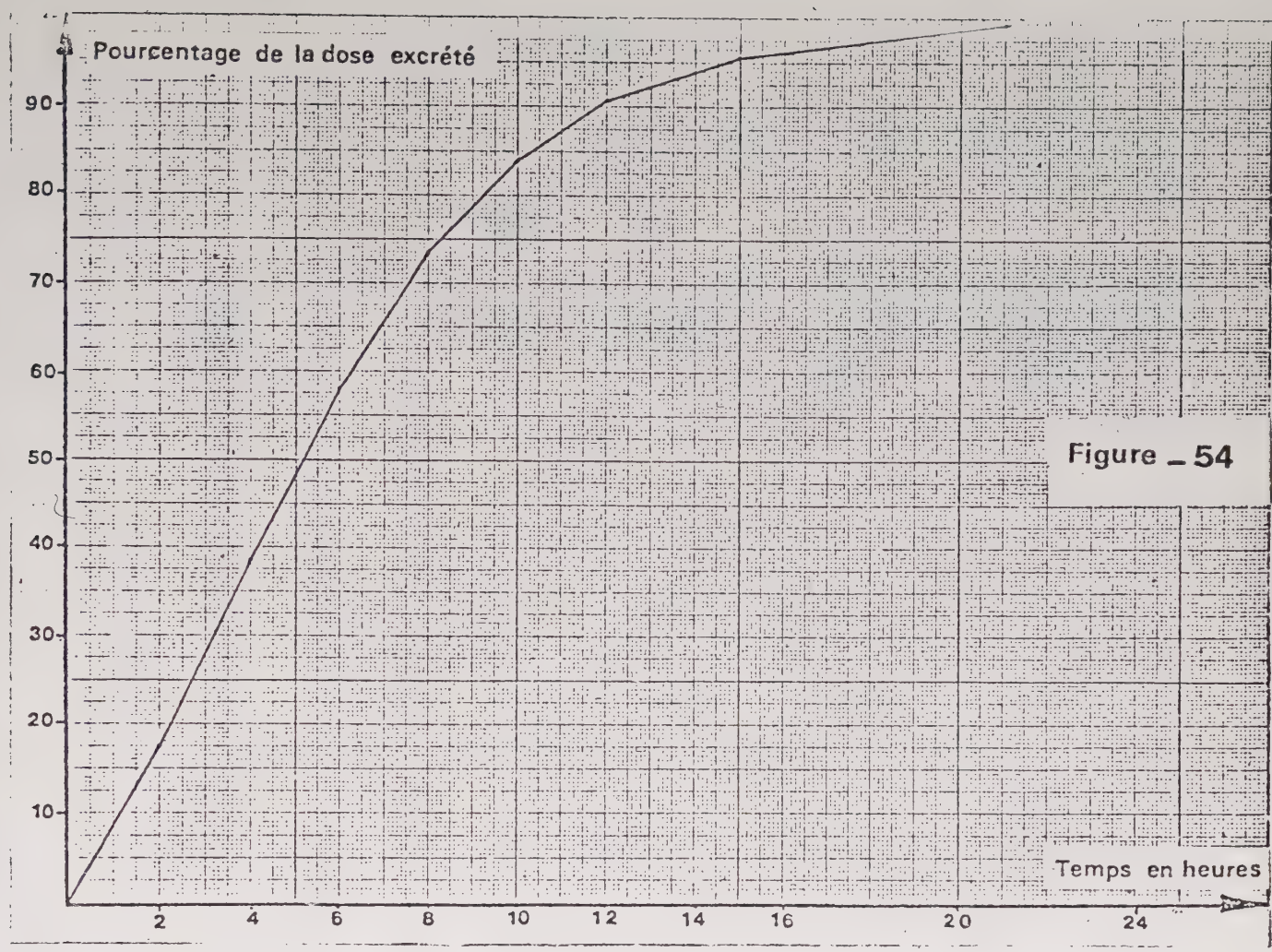
T A B L E A U 18

SUJET : N° 1 FORMULE A ₁						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETEE
2	182	6,5	104,8	52,4	104,8	17,5 %
4	190	6,5	125,4	62,7	230,2	38,4 %
6	155	6,5	118,1	59,0	348,2	58,0 %
8	125	7	91,9	45,9	440,1	73,4 %
10	286	6,5	68,1	34,0	508,2	84,7 %
12	265	5,5	36,4	18,2	544,6	90,8 %
15	520	6	29,5	9,8	574,1	95,7 %
24	460	5,5	23,4	2,6	597,5	99,5 %

Figures 54 et 55

Excrétion urinaire des salicylés totaux après
administration de 600 mg d'Aspirine sous forme de gélules
à action immédiate (A₁)

(sujet n° 1)



T A B L E A U 19

SUJET : N° 1 FORMULE C ₁						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	188	7	135,3	67,5	135,3	20,3 %
4	220	7	162,0	81,0	297,3	44,6 %
6	207	7	98,0	49,0	395,3	59,9 %
8	440	6,5	81,6	40,8	476,9	72,2 %
10	245	7	59,1	29,6	535,9	81,2 %
16	600	6	64,1	10,7	599,9	91,0 %
20	180	5	20,5	5,1	620,4	94,0 %
24	176	6,5	13,2	3,3	633,6	96,0 %
28	145	6	9,9	2,5	643,5	97,5 %

T A B L E A U 20

SUJET : N° 1 FORMULE C ₃						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	265	5,5	95,9	47,9	95,9	11,6 %
4	125	6,5	117,8	58,9	213,7	25,8 %
6	380	6,5	133,3	66,6	346,9	41,9 %
8	100	6	139,4	69,7	486,4	58,8 %
10	178	5,5	107,7	53,8	594,1	71,8 %
12	490	5	98,8	49,4	692,9	83,7 %
14	78	5,5	49,2	24,6	742,2	89,7 %
16	88	5	36,4	18,2	778,6	94,1 %
20	160	5	40,4	10,1	819,1	98,9 %
22	82	5	8,5	4,2	827,6	100 %
24	300	5,5	0	0	827,6	100 %

T A B L E A U 21

SUJET : N° 1 FORMULE C ₂						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	316	7	13,0	6,5	13,0	2,6 %
4	195	7,5	47,1	23,6	60,1	11,9 %
6	285	7	58,2	29,1	118,3	23,4 %
8	355	6,5	70,9	35,5	189,2	37,4 %
10	202	5,5	70,5	35,3	259,7	51,4 %
12	580	5	63,7	31,8	323,4	64,0 %
14	305	5,5	54,5	27,2	377,9	74,8 %
15	135	5,5	23,4	23,4	401,4	79,4 %
25	435	6	99,1	9,9	500,5	100 %

Figures 56 et 57

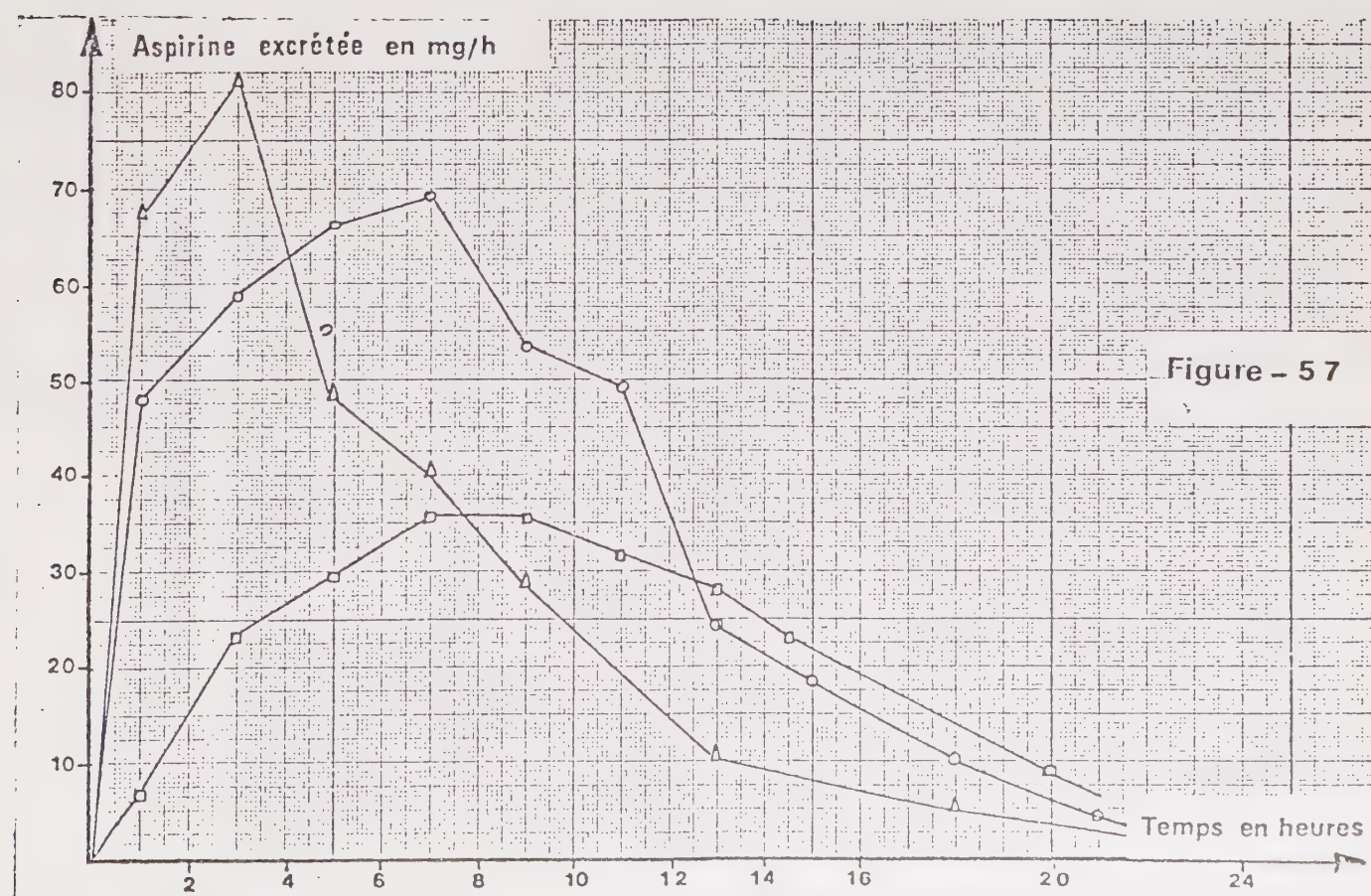
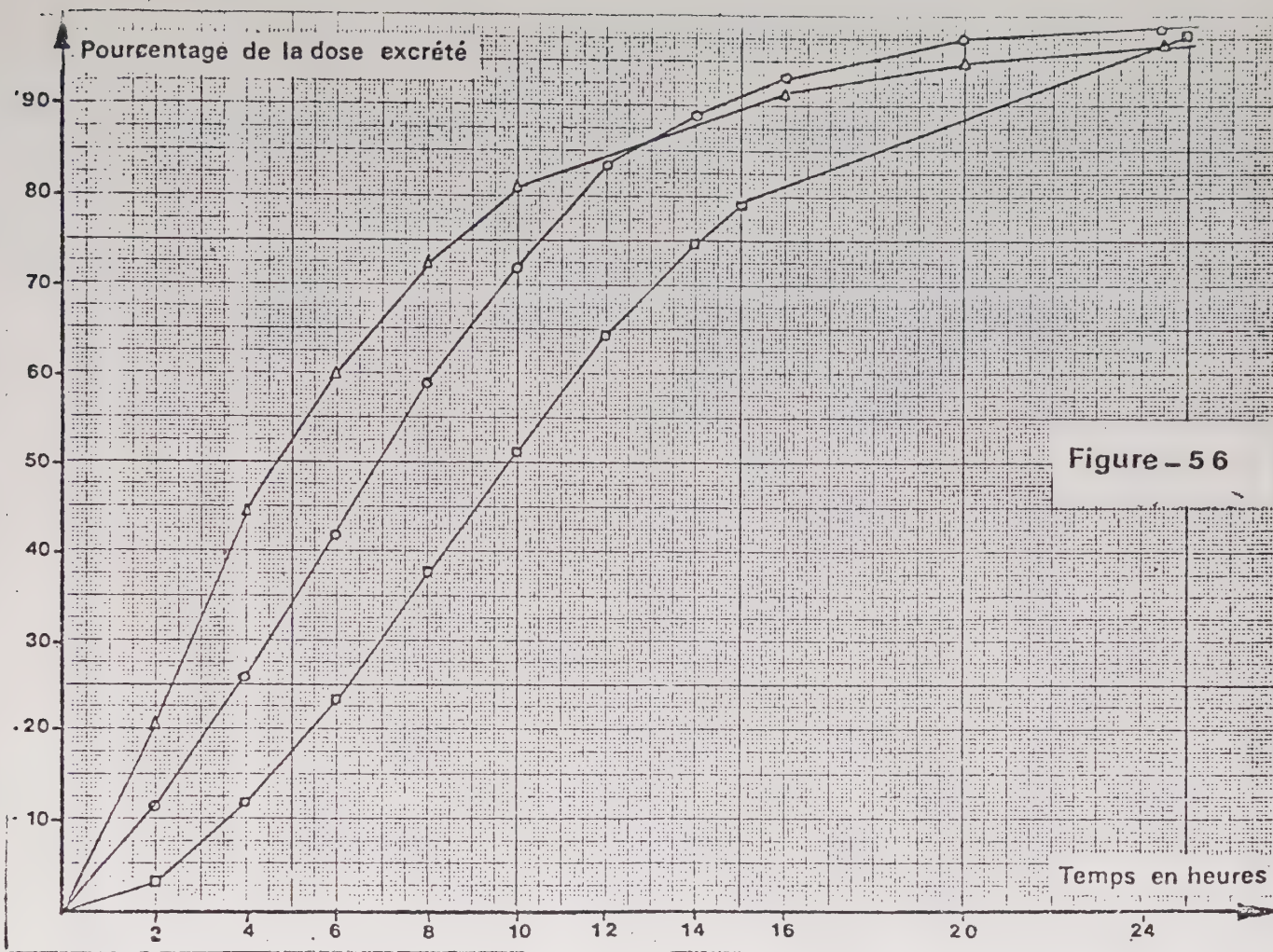
Excrétion urinaire des Salicylés totaux après
administration de formes galéniques commerciales

Δ — Δ 660 mg d'Aspirine en solution obtenue à partir
de comprimés effervescents (C₁)

○ — ○ 800 mg d'Aspirine sous forme de gélules à action
prolongée (C₃)

□ — □ 500 mg d'Aspirine sous forme de comprimés à
action prolongée (C₂)

(sujet n° 1)



T A B L E A U 22

SUJET : N° 1 FORMULE A ₄						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	385	6,5	44,5	22,2	44,5	8,8 %
4	165	7,5	114,5	57,2	159,1	31,4 %
6	270	7,0	108,7	54,3	267,8	52,8 %
8	230	6,5	89,1	44,5	356,9	70,4 %
10	88	5,0	57,6	28,8	414,5	81,7 %
13	218	5,0	50,0	16,7	464,4	91,6 %
15	358	6,0	21,4	10,6	485,8	95,8 %
19,5	190	5,5	10,1	2,3	495,9	98,9 %
24	285	6,0	3,2	0,7	499,1	99,8 %
26	320	6,0	0	0	499,1	99,8 %

Figures 58 et 59

Comparaison de l'excrétion urinaire des salicylés,
obtenue après administration au sujet n° 1 de :

- - - 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule à action
immédiale (A_1)
- 500 mg d'Aspirine sous forme de gélule à matrice
hydrophile (A_4)

(sujet n° 1)

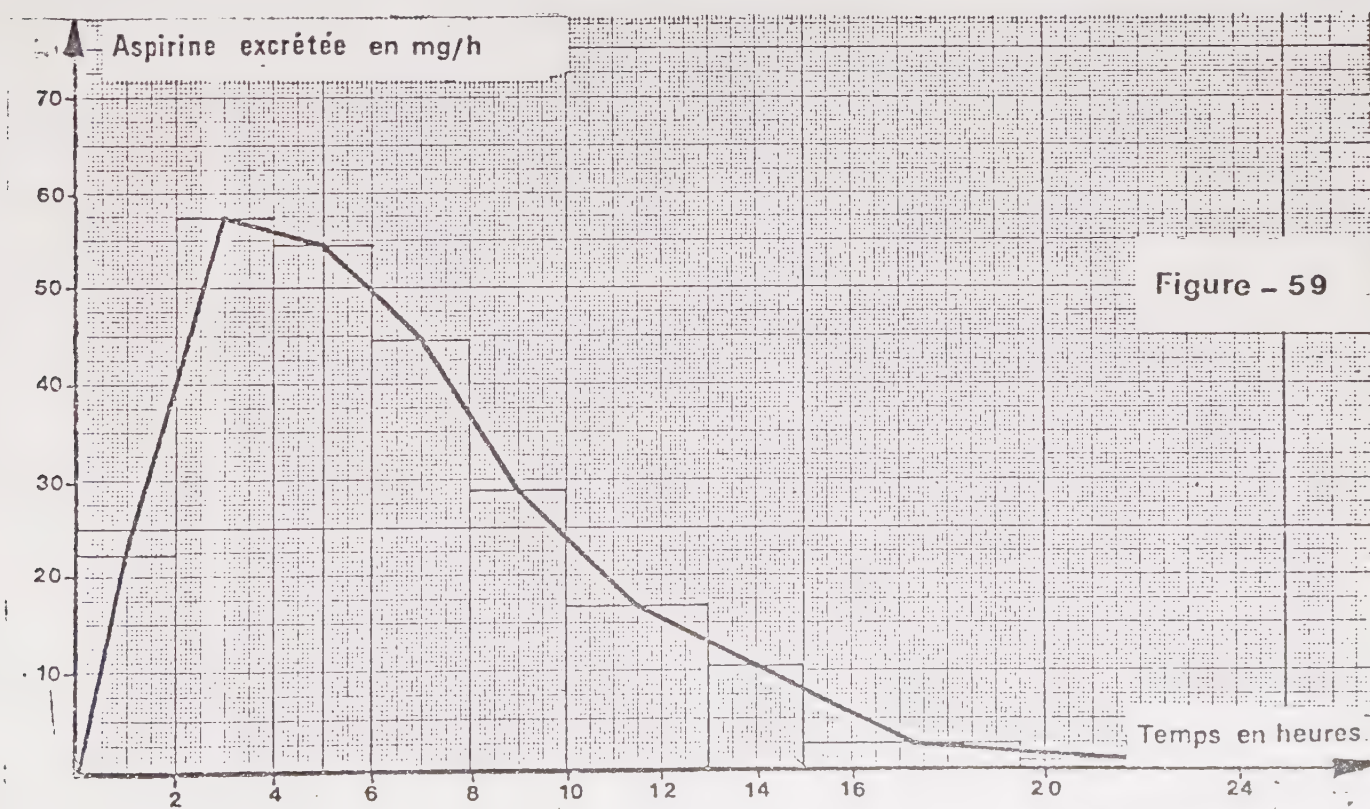
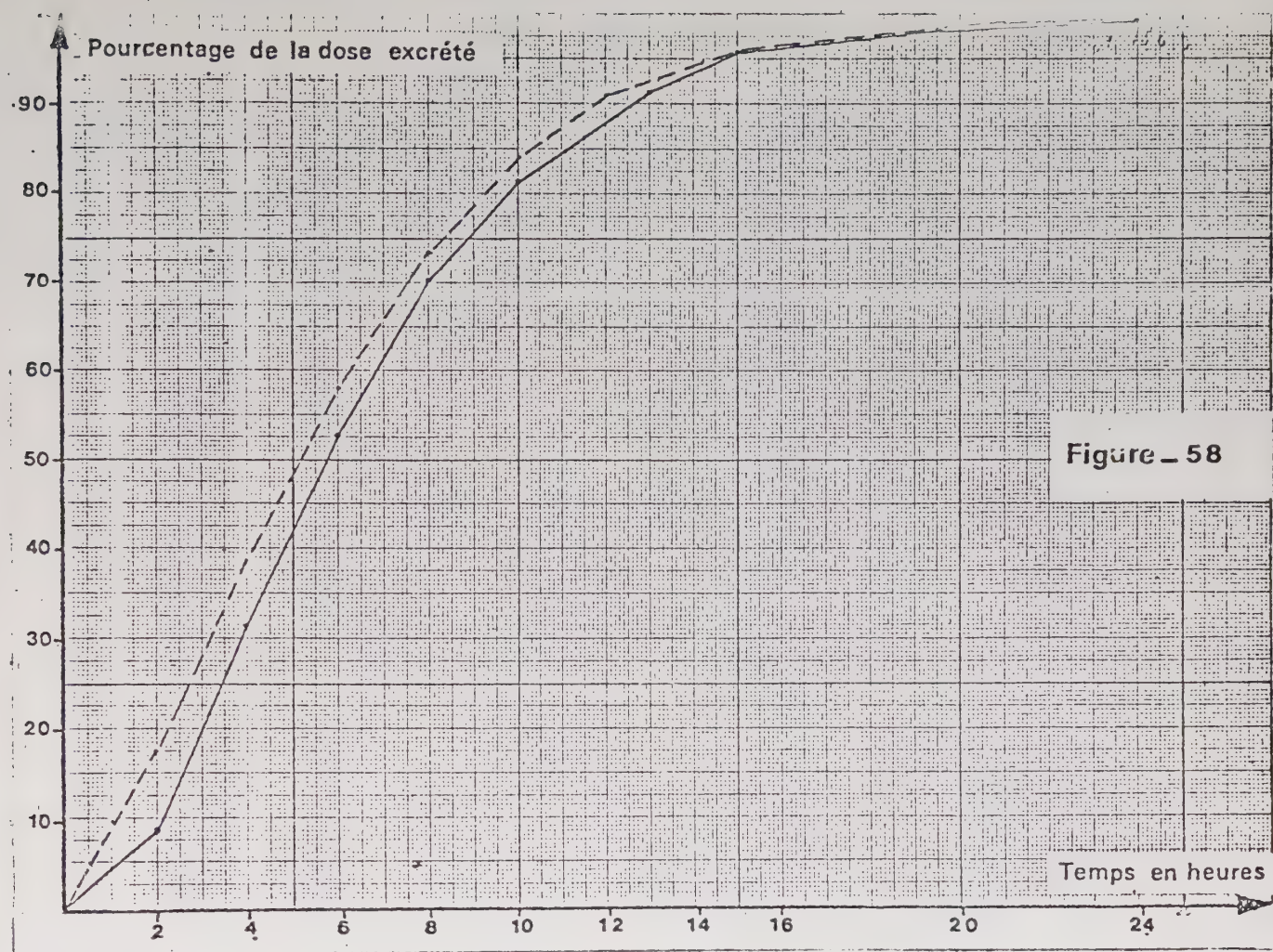
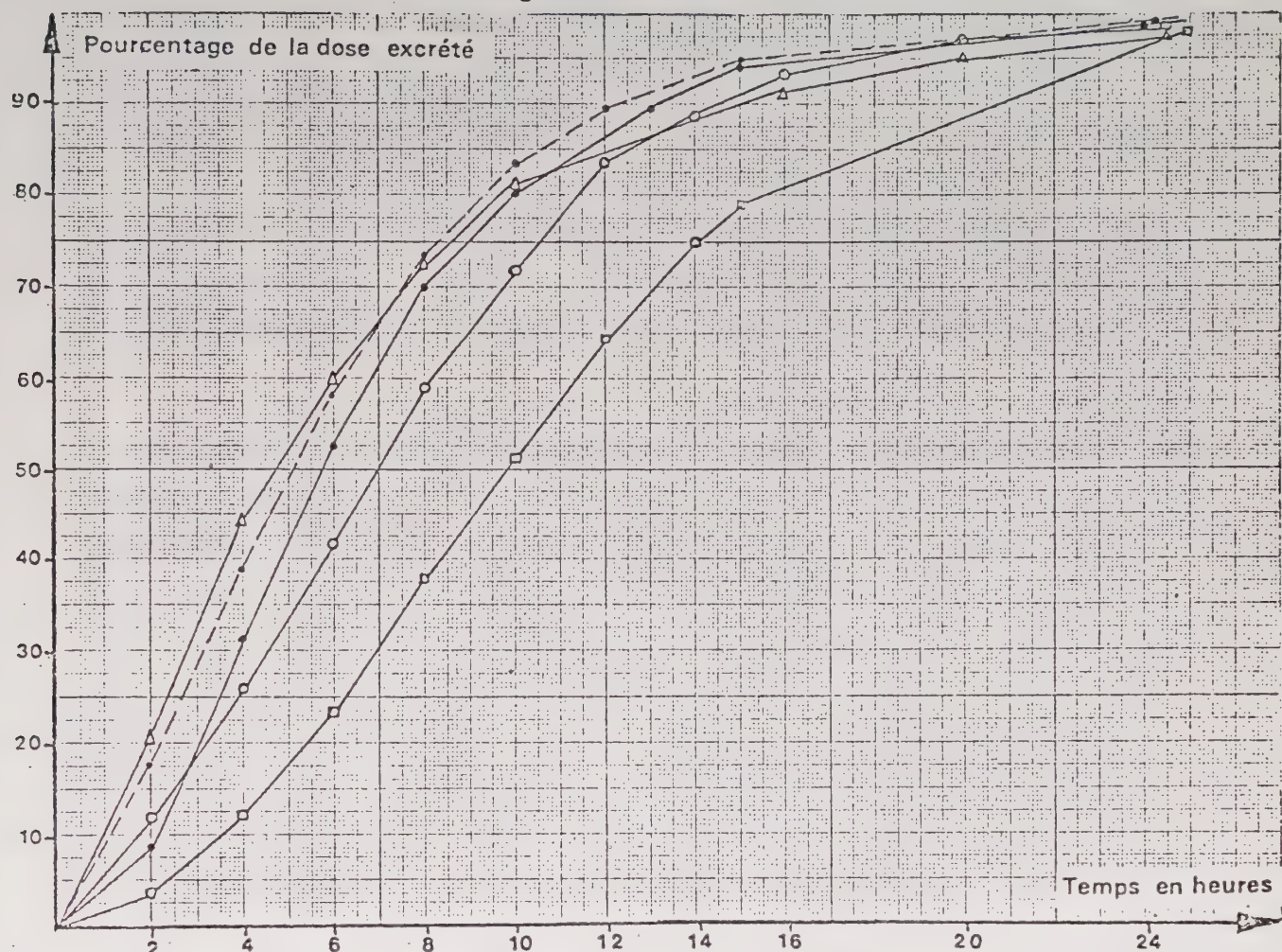


Figure 60 : Excrétion urinaire des salicylés totaux
après administration de formes galéniques
d'Aspirine



Δ—Δ 660 mg d'Aspirine en solution (C₁)

●—● 600 mg d'Aspirine (gélules A₁)

●—● 500 mg d'Aspirine (gélules A₄)

○—○ 800 mg d'Aspirine (gélules C₃)

□—□ 500 mg d'Aspirine (comprimés C₂)

- il faut aussi noter, comme l'indique le tableau 17 , que les doses des formes commerciales sont un peu différentes des 600 mg choisis ce qui fait qu'on ne peut pas comparer les valeurs de $(\frac{dQ_u}{dt})_{\max}$.

- en ce qui concerne les deux formes retard commerciales le comprimé (C₂) donne un meilleur effet retard que les gélules : résultat d'autant plus significatif que la dose administrée est plus faible dans le cas du comprimé.

- pour les deux formes à action immédiate les profils obtenus sont à peu près identiques aussi bien pour la solution obtenue à partir de comprimés effervescents (C₁) que pour les gélules remplies d'Aspirine moulinée (A₁) ; la biodisponibilité de l'Aspirine moulinée à partir des gélules est donc très bonne si on prend la solution comme référence ; d'autant plus que, comme l'ont signalé certains auteurs, l'administration de comprimés effervescents en augmentant l'alcalinité de l'urine (cette augmentation est légèrement apparente dans notre expérience) augmente donc la vitesse d'excrétion des salicylés.

On peut donc dire que pour l'obtention d'un effet retard il faudrait un taux de polymère hydrophile plus important ; nos essais sur l'Aspirine ont été poursuivis dans ce sens ; les résultats obtenus sont présentés au chapitre suivant.

3.1.3. Deuxième série d'essais in vivo

Les premiers essais réalisés ne nous ont donc pas permis de démontrer que le procédé proposé permet d'obtenir une libération prolongée de l'Aspirine à partir de gélules. Ceci est probablement dû au taux insuffisant de polymère hydrophile dans le mélange pulvérulent utilisé pour fabriquer les gélules. C'est pourquoi nous avons réalisé d'autres essais avec des formules plus riches en polymère hydrophile.

Dans cette deuxième série d'essais toutes les formules étudiées sont à base d'Hydroxypropylméthylcellulose comme polymère hydrophile ; le principe actif étant bien sûr toujours l'acide acétylsalicylique. Les expériences ont été conduites en visant les objectifs suivants :

- essai de mise en évidence d'un effet retard.
- étude de la reproductibilité de l'effet retard obtenu.
- étude de l'influence de la quantité d'agent hydrophile sur l'effet retard.
- étude sur plusieurs individus.

3.1.3.1. Formules utilisées pour ces essais :

Nous avons préparé plusieurs lots de gélules à matrice hydrophile, contenant un mélange Aspirine - hydroxypropylméthylcellulose - lubrifiant dont le taux en hydroxypropylméthylcellulose était variable.

La taille des gélules utilisées est la taille 0 ; les caractéristiques de l'Aspirine moulinée sont données page 225 ; une seule de ces formules a été réalisée sur une machine industrielle à vis doseuse, les caractéristiques en sont données au tableau 23 ; les autres formules A₅ à A₉ réalisées par remplissage manuel au gélulier officinal sont décrites dans le tableau 24 .

../..

Tableau 23

FORMULE : A ₅	Fabrication : sans problèmes sur une machine à vis doseuse
Aspirine : 58 %	
Hydroxypropyl-méthylcellulose : 40 %	Très bonne précision de répartition
Lévilite : 2 %	
Gélules vides	contenu : 360 mg
taille 0	Aspirine : 209 mg
	Prise : 3 gélules

Tableau 24

LOT		A ₇	A ₈	A ₉
FORMULE	Aspirine	48 %	68 %	78 %
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	50 %	30 %	20 %
	Lévilite	2 %	2 %	2 %
gélules vides	taille	0	0	0
Poids du contenu mg		416	442	385
Aspirine mg		200	300	300
Nombre de gélules administré		3	2	2

3.1.3.2. Mise en évidence de l'action prolongée :

L'essai a été effectué sur le sujet N° 1 avec la formule A₇ à taux d'hydroxypropylméthylcellulose le plus élevé.

Le tableau 25 et les figures 61 et 62 donnent les résultats obtenus.

On peut constater que la prolongation d'action est manifeste :

- $t_{1/2}$ passe de 5,2 h à 8,5 h
- t_{max} passe de 3 h à 7 h
- $(\frac{dQ_u}{dt})_{max}$ passe de 63 mg/h à 53 mg/h

De plus la biodisponibilité de l'Aspirine à partir de la forme à action prolongée est pratiquement la même que pour la gélule à action immédiate (Q_u^∞ est respectivement de 96 % et de 98 %).

3.1.3.3. Etude de la reproductibilité de l'effet obtenu

L'effet retard mis en évidence au paragraphe précédent est le résultat d'un seul essai, des vérifications complémentaires nous ont paru nécessaires :

- nous avons répété une deuxième fois cette expérience sur le même sujet afin de comparer les résultats obtenus.

- ensuite nous avons administré toujours au sujet N° 1 les gélules fabriquées sur une machine industrielle ; cette expérience a elle aussi été effectuée deux fois.

../..

T A B L E A U 25

SUJET : N° 1 FORMULE A ₇						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	115	6	22,6	11,3	22,6	3,8 %
4	60	6	61,2	30,6	83,8	13,9 %
6	100	5	89,3	44,6	173,1	28,8 %
8	363	6	104,2	52,1	277,3	46,2 %
10	88	6,5	91,1	45,5	368,4	61,4 %
12	140	5,5	67,3	33,6	435,7	72,6 %
14	280	5,5	53,8	26,9	489,5	81,6 %
16	120	5,5	35,2	17,6	524,7	87,4 %
20	250	6	37,4	9,4	562,1	93,7 %
24	160	6	14,3	3,6	576,4	96,1 %
26	300	6,5	3,1	1,6	579,5	96,6 %

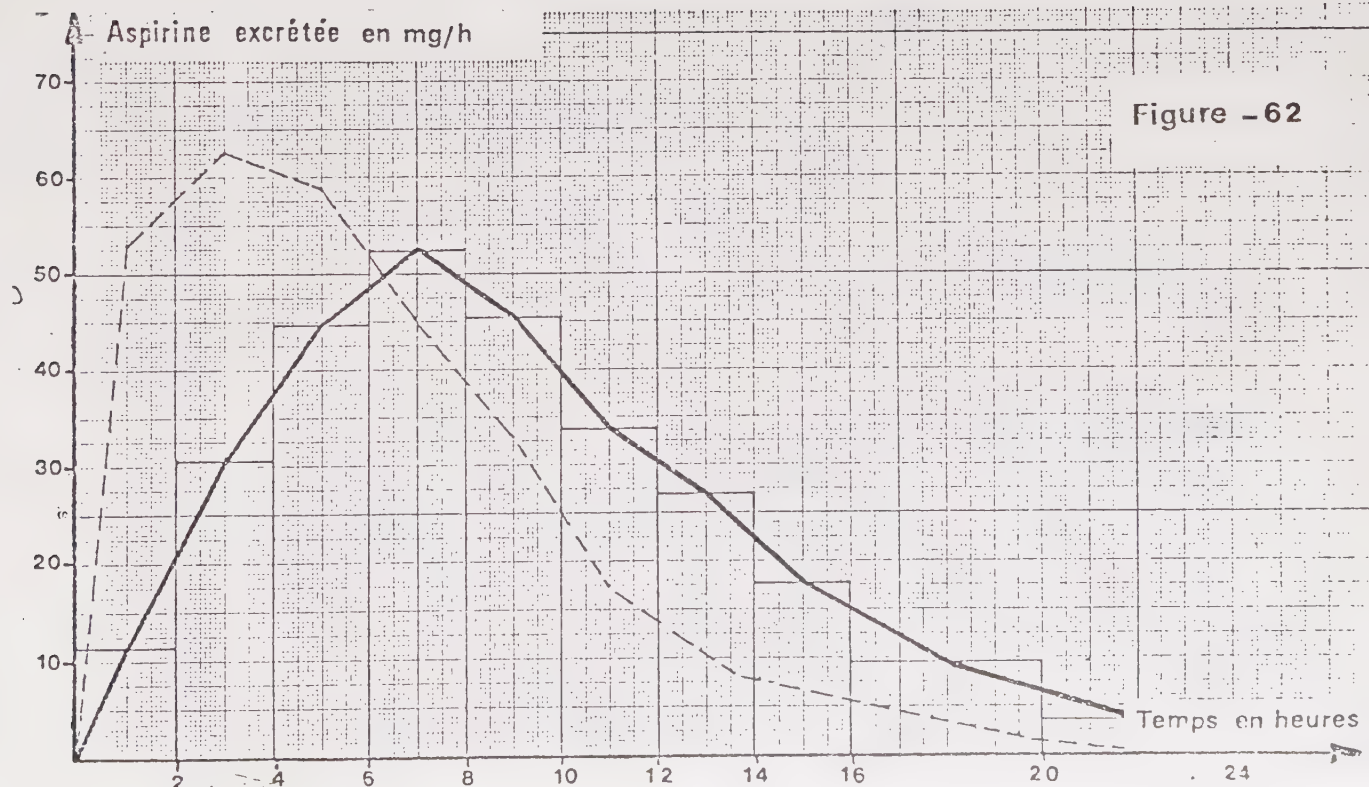
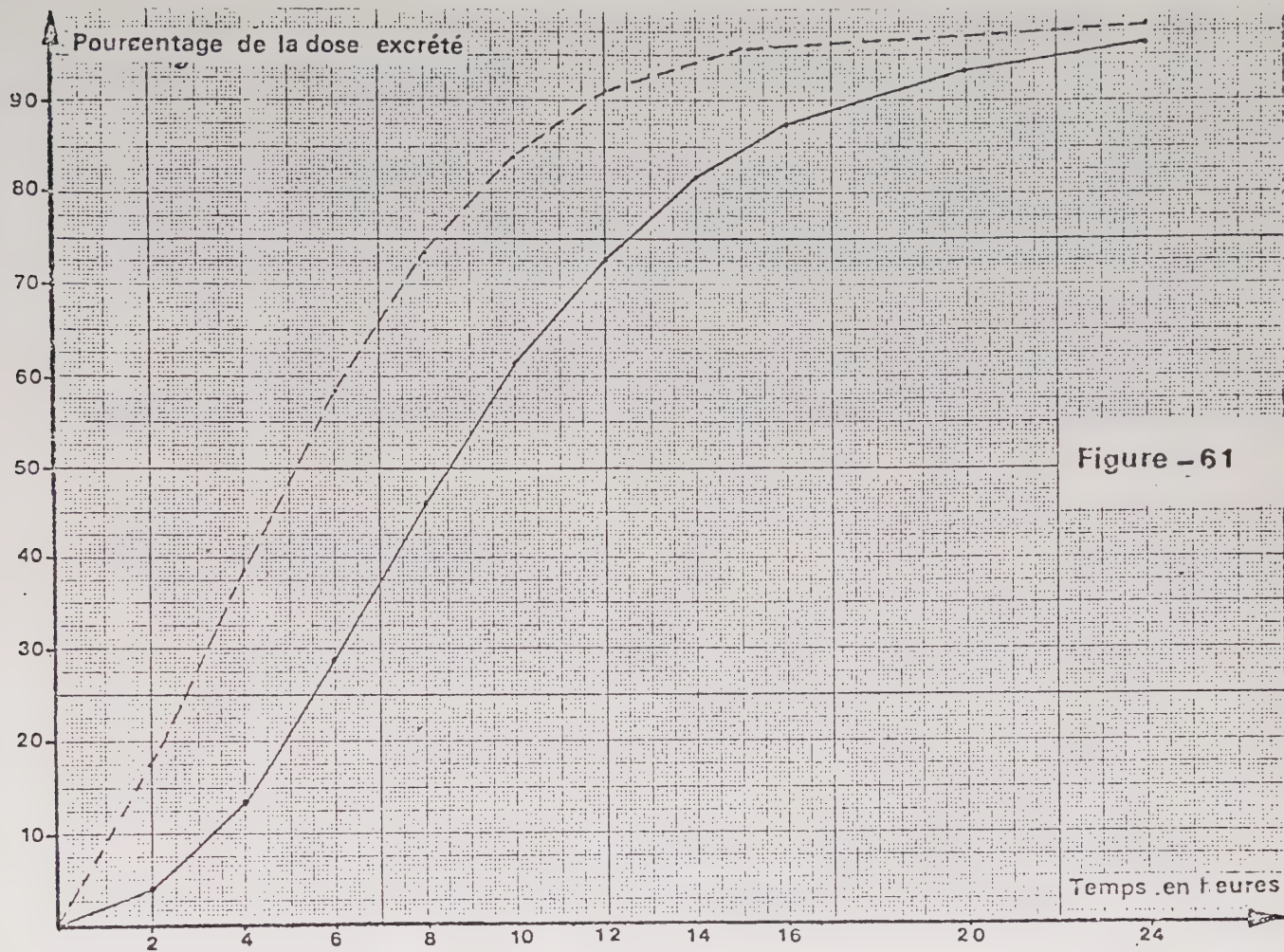
Figures 61 et 62

Mise en évidence de l'action prolongée

- - - - 600 mg d'Aspirine sous formes de gélules à
action immédiate (A_1)

———— 600 mg d'Aspirine sous forme de gélules
à matrice hydrophile (A_7)

(sujet n° 1)



3.1.3.3. 1. Résultats :

Le tableau 26 donne les résultats du deuxième essai avec A₇. Les figures 63 et 64 montrent les courbes obtenues pour chacun des deux essais avec les gélules A₇ .

Les tableaux 27 et 28 et les figures 65 et 66 expriment les mêmes types de résultats pour les gélules A₅ .

3.1.3.3. 2. Conclusions :

L'examen des tracés nous montre que dans les deux cas ils sont très voisins pour les deux essais.

. Pour la formule A₇ :

- les $t_{1/2}$ diffèrent de 0,5 h (point où les courbes sont le plus éloignées l'une de l'autre)
- les $t_{\max}$ sont identiques
- $(\frac{dQ_u}{dt})_{\max}$ sont de 53 et 54 mg/h

. De même pour la formule A₅ :

- les $t_{1/2}$ diffèrent de 0,1 h
- les $t_{\max}$ sont identiques ainsi que $(\frac{dQ_u}{dt})_{\max}$ (53 mg/h).

On est donc en droit de penser que la prolongation d'action obtenue est la même pour une même formule lors de deux administrations différentes à un même individu.

../..

T A B L E A U 26

SUJET : N° 1 FORMULE A ₇						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	322	5,5	25,7	12,8	25,7	4,3 %
4	94	6,5	70,9	35,4	96,6	16,0 %
6	315	6,0	95,2	47,6	191,8	31,9 %
8,25	372	6,5	120,4	53,5	312,3	51,9 %
10	130	6,5	70,6	40,4	382,9	63,6 %
12	272	5,0	60,0	30,0	442,9	73,6 %
14	364	5,5	47,4	23,7	490,3	81,4 %
16	85	6,0	29,1	14,6	519,4	86,3 %
20	197	5,5	29,1	7,3	548,4	91,1 %
24	235	5,5	10,5	2,6	559,0	92,9 %
25	220	6,0	0	0		

Figures 63 et 64

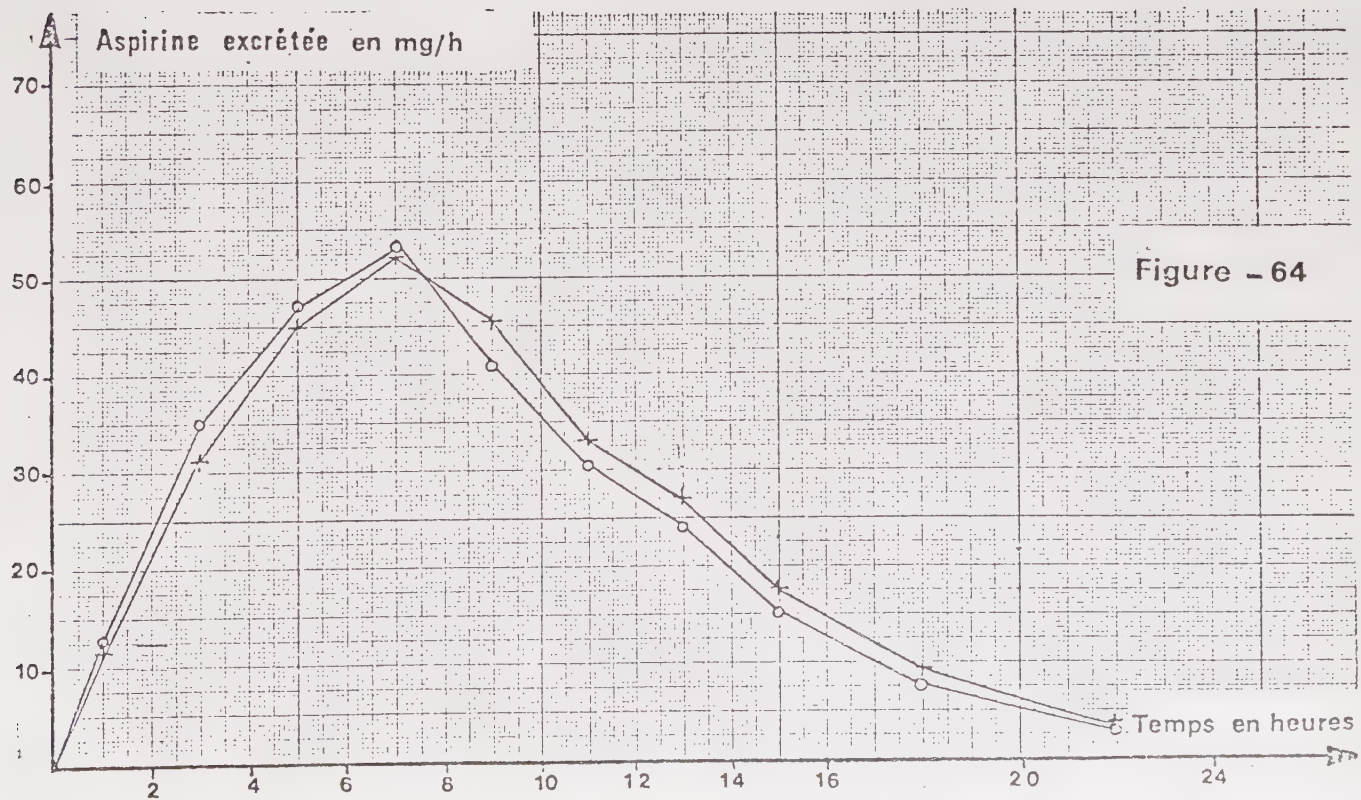
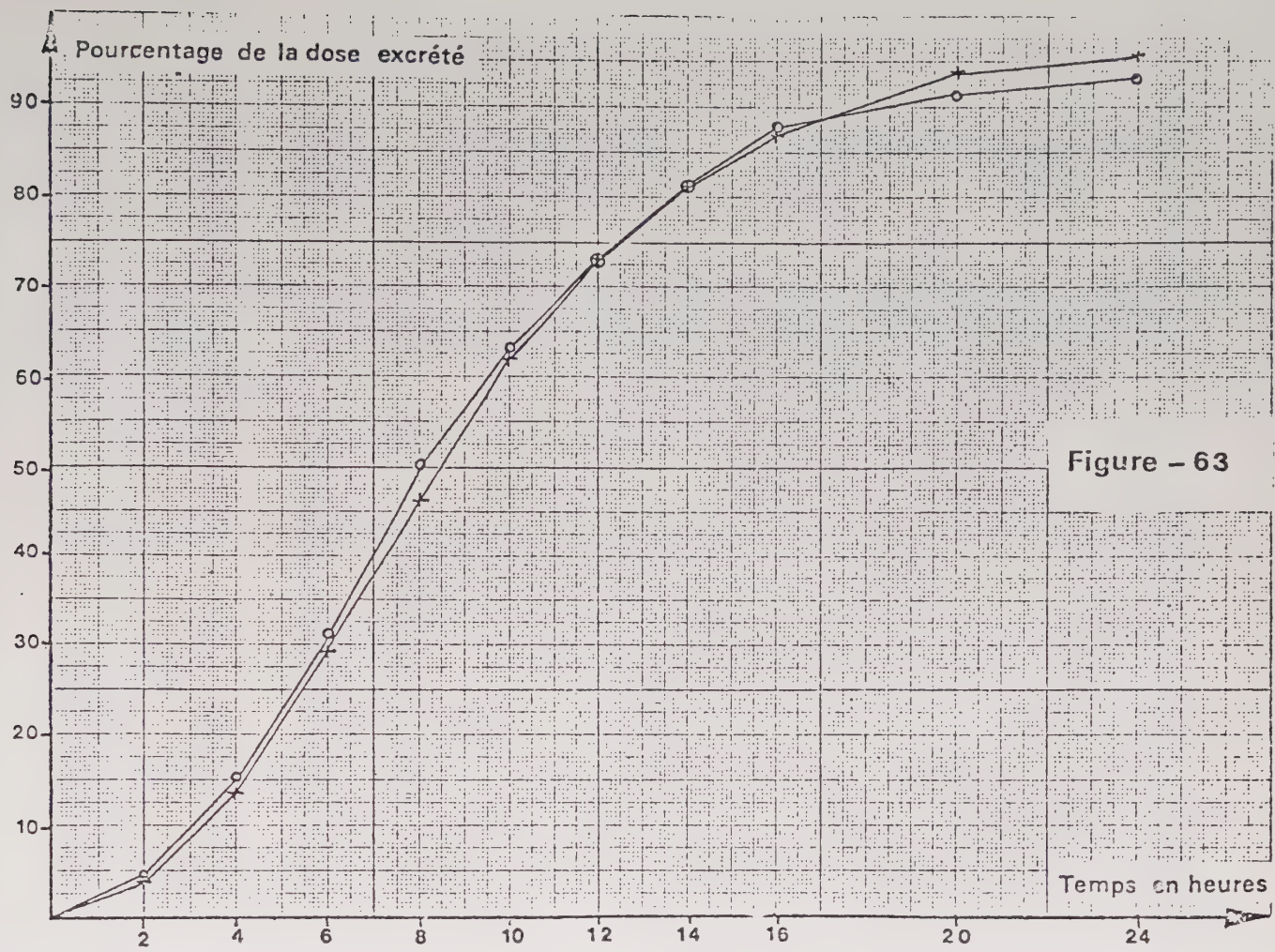
Etude de la reproductibilité de l'effet obtenu

Administration de 600 mg d'Aspirine sous forme
de gélules à matrice hydrophile (A₇)

○ ——— ○ 1er essai

x ——— x 2ème essai

(sujet n° 1)



T A B L E A U 27

S U J E T : N° 1 F O R M U L E A ₅						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	152	6,0	26,2	13,1	26,2	4,1 %
4	100	7,0	87,1	43,5	113,4	17,8 %
6	378	6,0	98,1	49,1	211,4	33,1 %
8	295	5,5	107,4	53,7	318,8	49,9 %
10	88	6,0	84,9	42,5	403,7	63,3 %
12	275	5,0	76,2	38,1	479,9	75,2 %
14	245	5,0	58,1	29,1	538,1	84,3 %
16	84	6,0	38,2	19,1	576,3	90,3 %
20	154	5,0	37,9	9,5	614,2	96,3 %
24	137	5,0	12,4	3,1	626,6	98,2 %
26,5	380	6,0	2,2	0,9	628,8	98,6 %

SUJET : N° 1 FORMULE A ₅						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	94	6	25,0	12,5	25,0	4,0 %
4	114	6	79,0	39,5	104,0	16,6 %
6	257	6	97,5	48,7	201,5	32,2 %
8	230	6	107,2	53,6	306,7	49,1 %
10	270	5,5	97,0	48,5	403,7	64,6 %
12	287	5	67,0	33,5	470,7	75,3 %
14	210	5	57,8	28,9	528,5	84,6 %
16	210	5,5	41,4	20,7	569,9	91,2 %
20	435	5	36,3	9,1	606,2	96,9 %
24	180	5	12,4	3,1	618,6	98,9 %
26	180	6,5	2,0	1,0	620,6	99,3 %

Figures 65 et 66

Etude de la reproductibilité de l'effet obtenu

Administration de 600 mg d'Aspirine sous forme de
gélules à matrice hydrophile préparées semi-industriellement
(A₅)

○ ——— ○ 1er essai

× ——— × 2ème essai

(sujet n° 1)

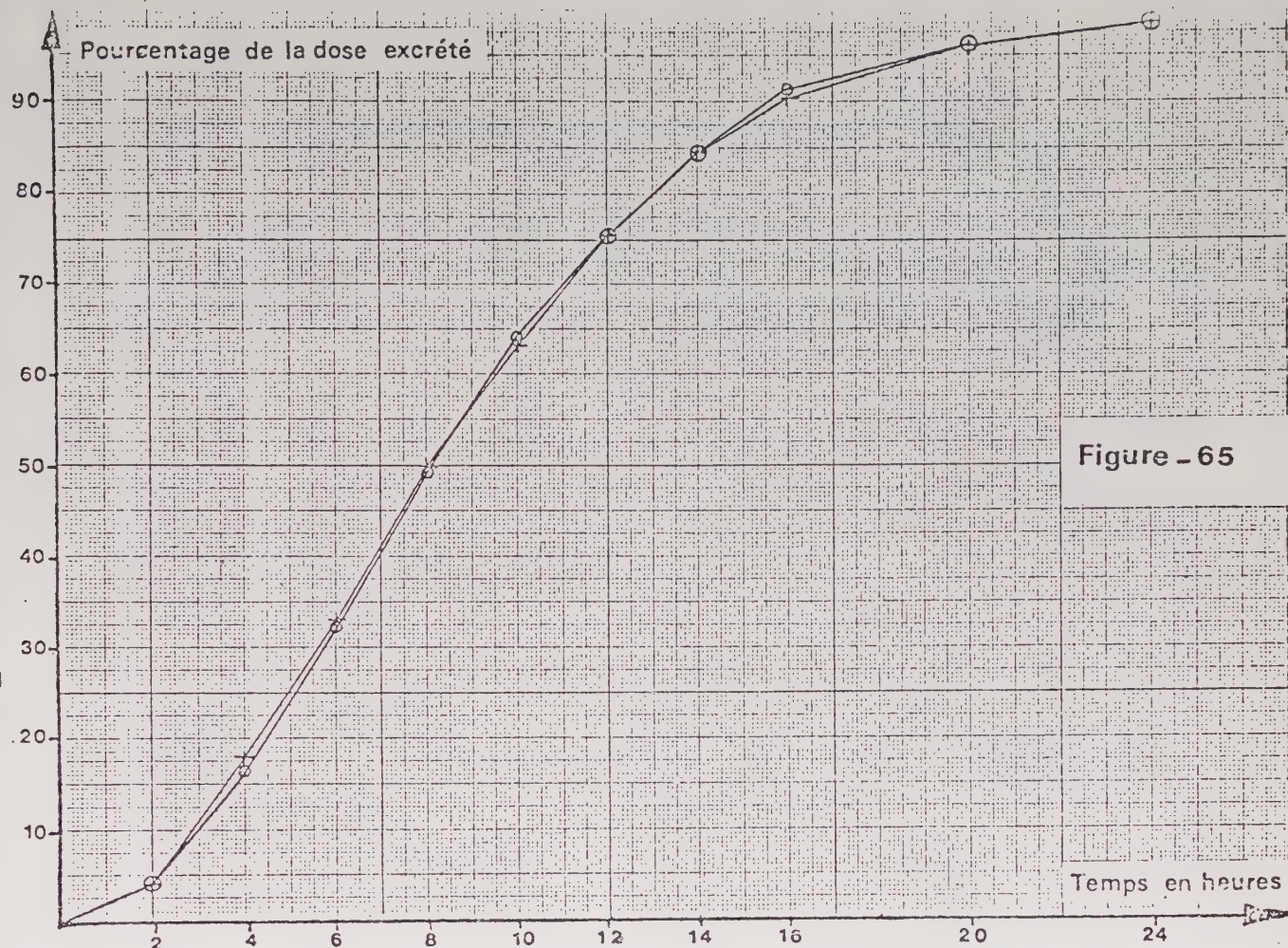


Figure - 65

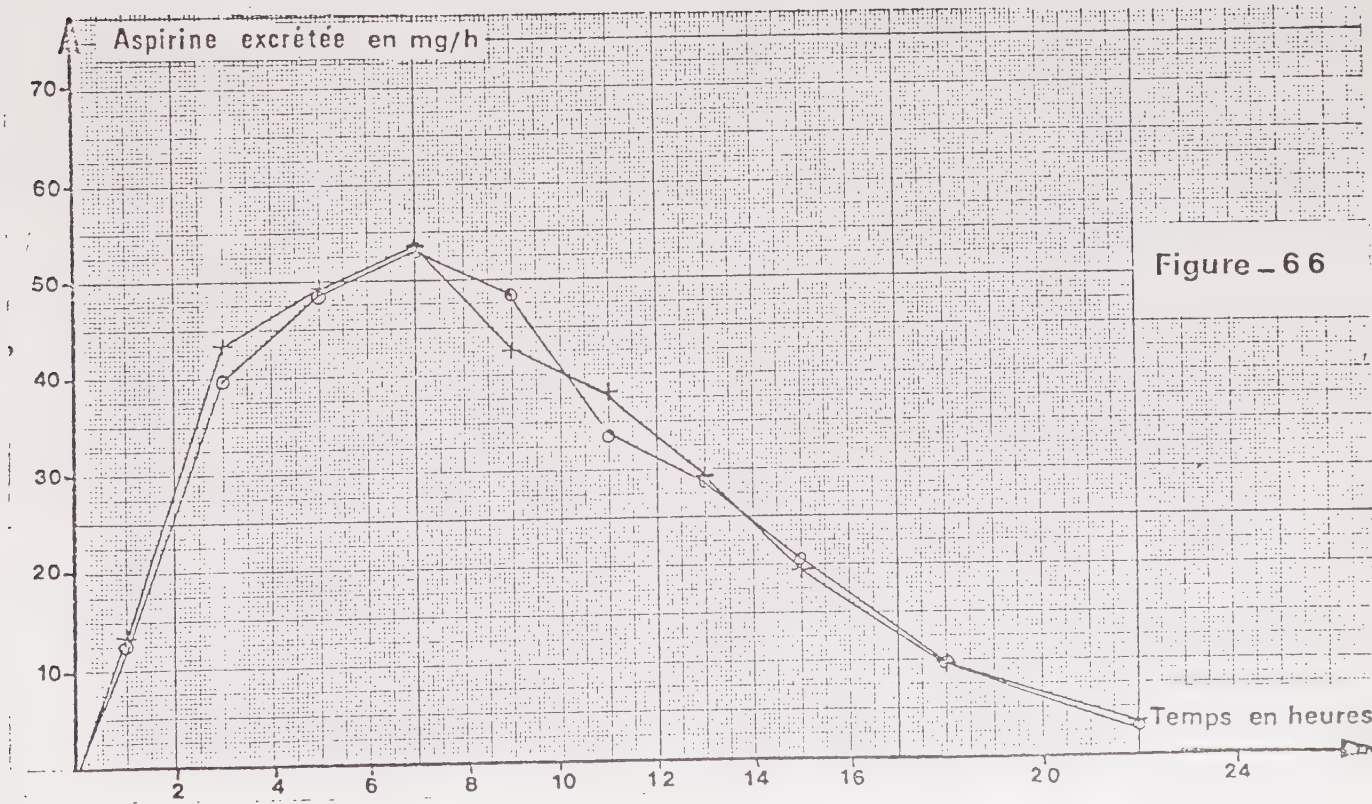


Figure - 66

3.1.3.4. Influence du taux de polymère hydrophile

Nous avons administré au sujet N° 1 des gélules dont le taux de polymère dans le mélange pulvérulent variait de 20 % à 50 % (la composition de ces gélules est celle donnée dans le tableau 24 page 238).

Pour la formule de gélules à 40 % d'hydroxypropyl-méthylcellulose les résultats sont la moyenne des deux essais de reproductibilité et figurent dans les tableaux 27 et 28 et les figures 65 et 66 .

Pour les formules de gélules à 20, 30 et 50 % d'hydroxypropylméthylcellulose, les résultats numériques sont donnés dans les tableaux 29, 30 et 31 ; les figures 67 et 68 présentent les courbes obtenues.

Pour faciliter l'énoncé des conclusions de ces essais, nous avons rassemblé dans le tableau 32 les paramètres à considérer.

Tableau 32

FORMULE	A ₁	A ₉	A ₈	A ₅	A ₇
Taux de polymère %	0	20	30	40	50
Q_u^∞ en %	99,5	99	97,6	98,9	98,6
t 1/2 heures	5,2	6,4	7,5	8,1	8,5
$\left(\frac{dQ_u}{dt}\right)_{\max}$ mg/h	64	58	51	53	52
t _{max} heures	3	5	7	7	7

T A B L E A U 29

SUJET : N° 1 FORMULE A ₉						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	224	6,5	60,3	30,1	60,3	9,8 %
4	114	6,5	111,7	55,8	172,0	28,1 %
6	104	6	116,7	58,3	288,7	47,1 %
8	89	6	98,3	49,1	387,0	63,1 %
10	220	5,5	82,0	41,0	469,0	76,5 %
11,8	90	5,5	43,9	22,0	512,8	83,7 %
13,8	500	5	39,1	19,5	552,0	90,0 %
15,8	106	5,5	24,1	12,0	576,1	93,9 %
20	145	5,5	23,4	5,8	599,4	97,8 %
23,5	154	6	7,8	2,0	607,2	99 %
27	160	6	4,4	1,1	612,0	100 %

T A B L E A U 30

SUJET : N° 1 FORMULE A ₈						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	150	5,5	39,3	19,6	39,3	6,5 %
4	153	6,5	88,1	44,1	127,4	21,1 %
6	305	6,5	97,3	48,6	224,7	37,2 %
8	170	6,5	101,5	50,7	326,2	54,0 %
10	255	6,5	93,0	46,5	419,2	69,4 %
11,75	145	5	50,1	28,6	469,3	77,7 %
14,25	325	5	41,7	16,7	551,0	84,6 %
19	257	5	65,8	13,8	576,8	95,5 %
23,5	143	5	10,9	2,4	587,7	97,3 %
26	170	6	2,3	0,9	589,5	97,6 %

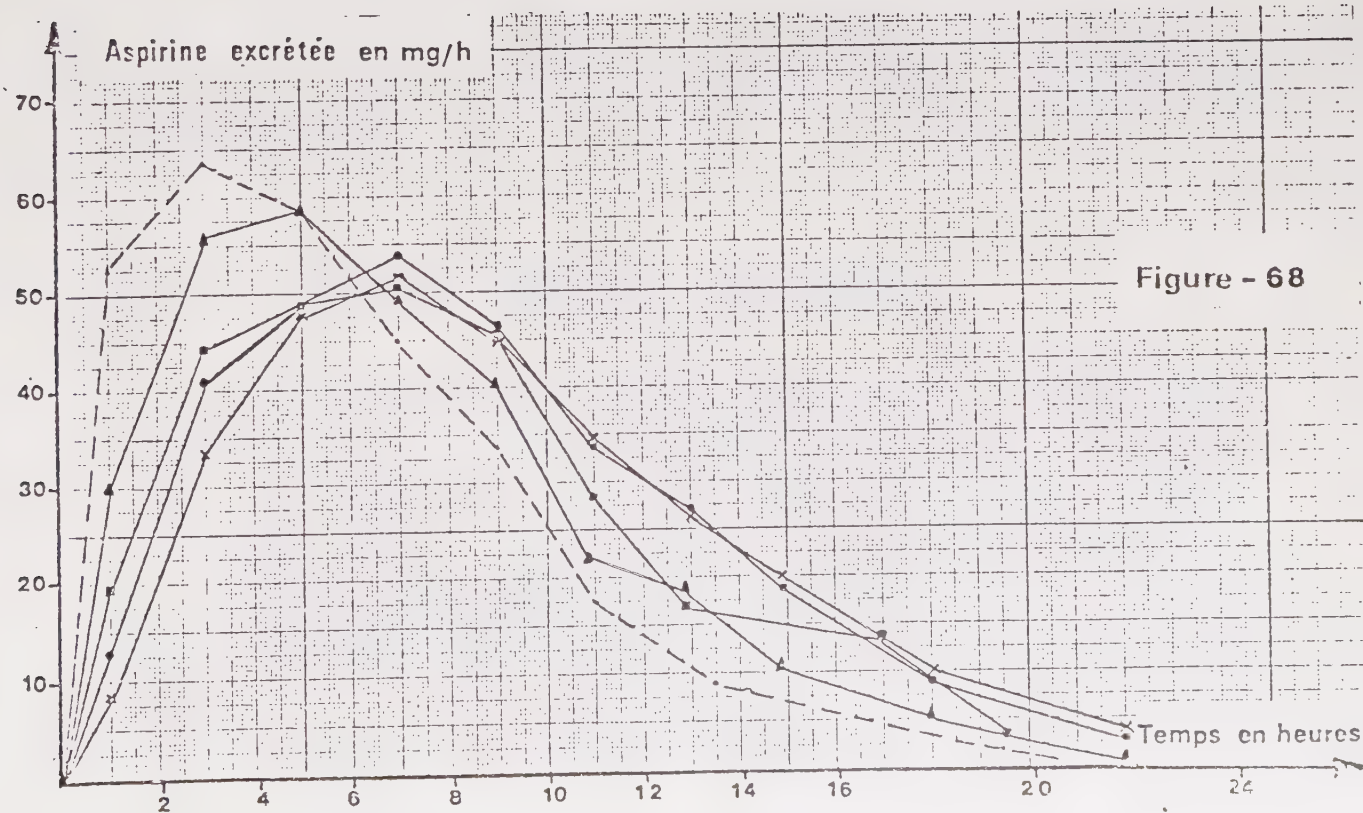
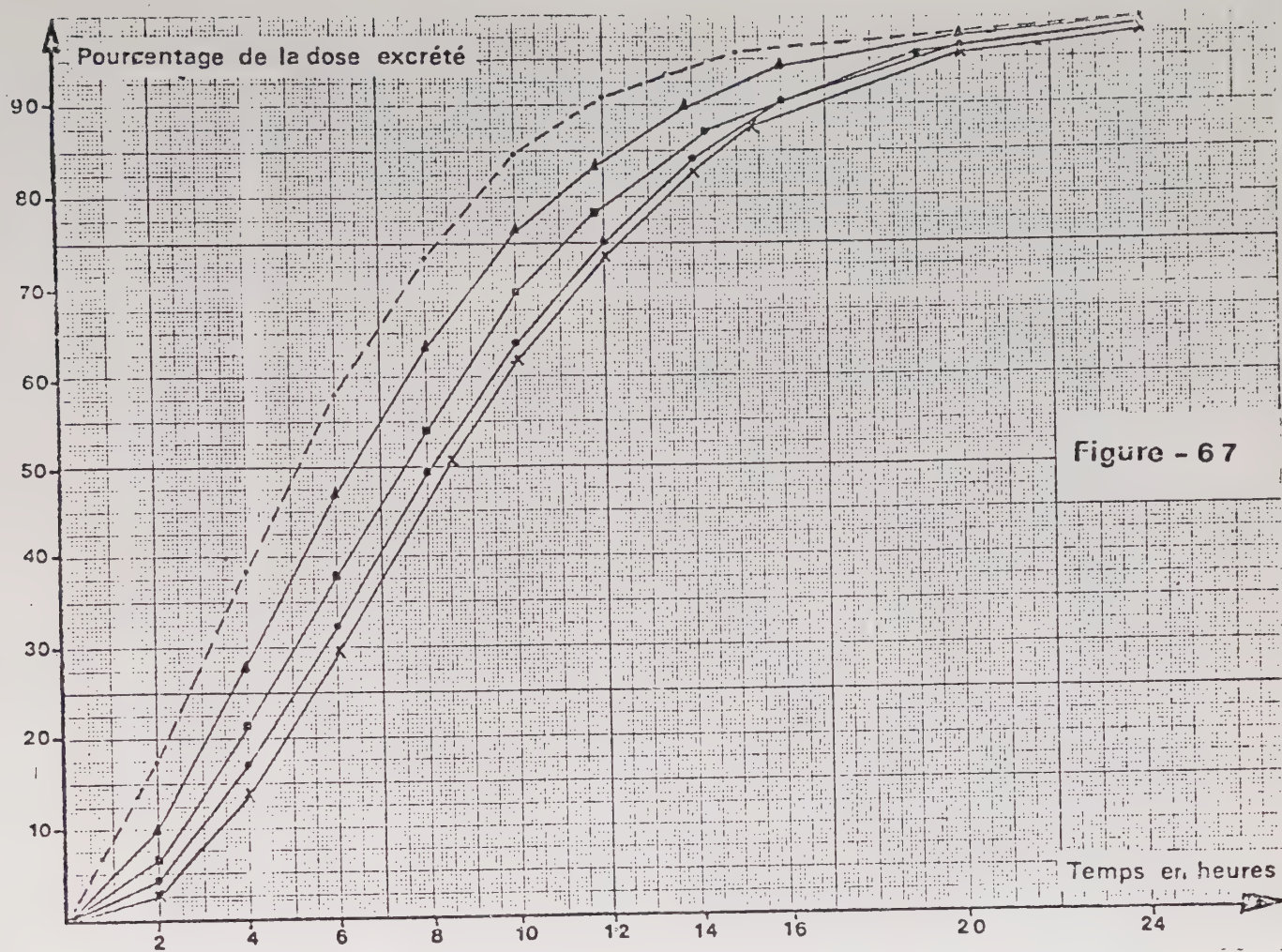
T A B L E A U 31

SUJET : N° 1 FORMULE A ₇						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	320	6	17,2	8,6	17,2	2,9 %
4	232	6,5	66,4	33,2	83,6	14,0 %
6	365	6,5	97,9	48,9	181,4	30,3 %
8,5	200	6,5	129,6	51,8	311,0	52,0 %
10	140	6	66,7	44,5	377,7	63,1 %
12	302	5	68,9	34,5	446,6	74,7 %
14	583	6	52,0	26,0	498,6	83,4 %
15,5	95	6	29,4	19,6	528,0	88,3 %
20	200	5,5	43,6	9,7	571,6	95,6 %
24	170	5	12,6	3,2	584,1	97,7 %
27,5	575	5,5	5,7	1,6	589,8	98,6 %

Figures 67 et 68

Influence du taux de polymère hydrophile
(Hydroxypropylméthylcellulose)

- 0 % de polymère (A₁)
- △——△ 20 % de polymère (A₉)
- 30 % de polymère (A₈)
- 40 % de polymère (A₅)
- ×——× 50 % de polymère (A₇)



On peut, au vu des résultats, penser que l'augmentation du taux de polymère accroît l'effet retard puisque l'excrétion urinaire est ralentie :

- les temps de demi-vie ($t_{1/2}$) passent de 5,2 à 8,5 heures.

- il est difficile cependant de différencier les $t_{\max}$ et $(dQu/dt)_{\max}$ des formules A₈ A₅ et A₇ ; ceci est dû en partie à l'intervalle retenu de 2 heures entre chaque prélèvement ; on peut penser que pour ces trois formules le $t_{\max}$ s'étale entre 6 h et 7 h, une exploration plus fine nécessiterait un intervalle de temps plus faible ; il semble que l'augmentation du taux de polymère n'entraîne pas une augmentation proportionnelle de l'effet retard ; il paraît se produire au contraire un certain amortissement ; ainsi la formule A₇ à 50 % d'hydroxypropylméthylcellulose n'apporte pas une prolongation d'action très supérieure à la formule A₅ à 40 % ; cette dernière puisque le taux d'adjuvant est plus faible, a l'avantage de permettre d'introduire une quantité plus importante de principe actif dans la gélule.

- en ce qui concerne la biodisponibilité de l'Aspirine elle est toujours bonne quel que soit le taux d'hydroxypropylméthylcellulose.

3.1.3.5. Etude des variations individuelles :

Cet essai a pour but de vérifier que la prolongation d'action peut être obtenue sur différents sujets. En effet, jusqu'ici toutes nos expériences ont été pratiquées sur un seul sujet, le N°1 ; il nous fallait donc vérifier que les résultats favorables obtenus n'étaient pas la conséquence d'un comportement particulier à ce patient.

.../...

Pour cet essai, nous avons choisi la formule A₅ pour plusieurs raisons :

- les gélules correspondantes ont été préparées industriellement,

- la formule a montré la prolongation d'action la plus satisfaisante avec le sujet n° 1.

Nous avons administré les gélules A₅ à deux sujets supplémentaires désignés : n° 2 et n° 3 (voir tableau page 223) à la dose de 600 mg ; pour chacun de ces sujets un témoin a été réalisé avec une dose de 600 mg d'Aspirine moulinée en gélules à action immédiate (administration croisée).

Le lecteur trouvera dans les pages suivantes aux tableaux 33 et 34 les résultats des analyses pour les sujets 2 et 3 ; les figures 69 à 74 représentent les graphiques habituels pour les 3 sujets (les courbes correspondant au sujet N° 1 sont la moyenne des deux essais du chapitre précédent).

L'examen des résultats montre qu'on obtient une prolongation d'action chez les 3 sujets ; le tableau 37 suivant résume ces constatations :

../..

Figures 69 et 70

Etude des variations individuelles :

sujet n°1

----- 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule à
action immédiate (A₁)

————— 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule
à matrice hydrophile (A₅)

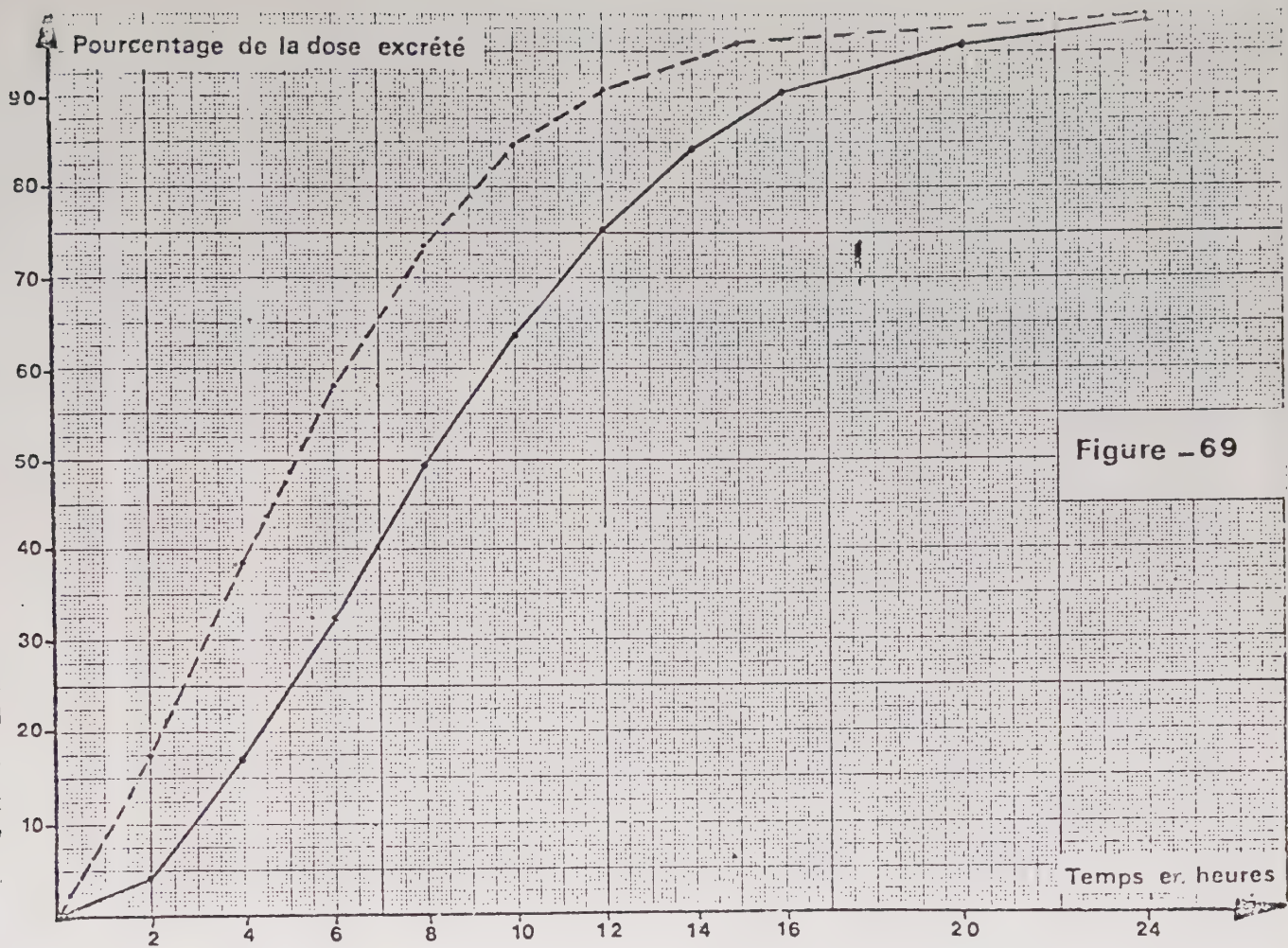


Figure -69

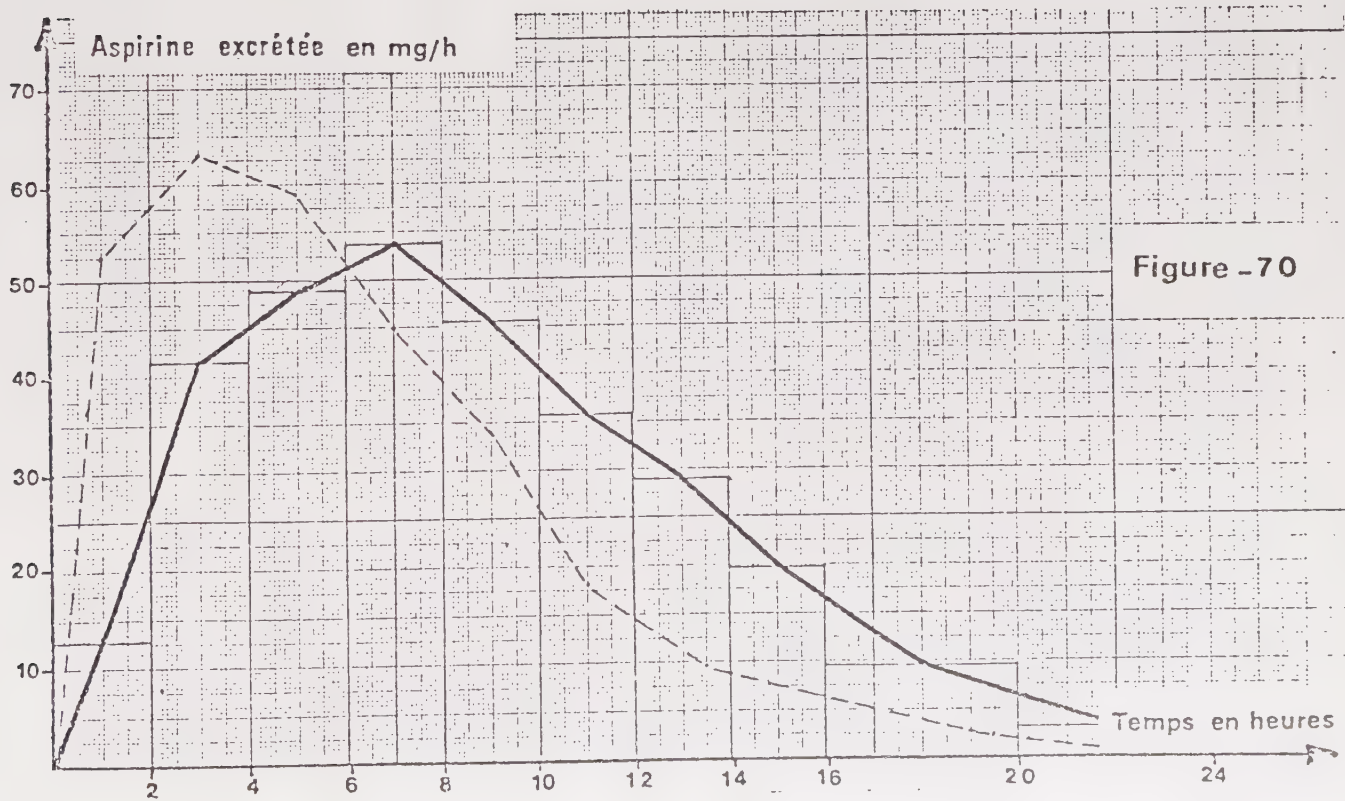


Figure -70

T A B L E A U 33

SUJET : N° 2 FORMULE A ₁						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	48	7	74,8	37,4	74,8	12,5 %
4	145	6	124,8	62,4	199,5	33,3 %
6	375	6	122,6	61,3	322,1	53,7 %
8	460	6	75,2	37,6	397,3	66,2 %
10	305	5,5	60,4	30,2	457,7	72,3 %
12	510	5,5	48,8	24,4	501,6	83,6 %
14	137	7	30,3	15,1	531,9	88,5 %
22	265	5,5	43,3	5,4	575,2	95,7 %
26	120	6	4,4	2,1	579,5	96,4 %

T A B L E A U 34

SUJET : N° 2 FORMULE A ₅						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	95	6,5	34,5	17,2	34,5	5,4 %
4	70	7	68,8	34,4	103,3	16,2 %
6	383	5	93,8	46,9	197,1	30,9 %
8	363	5	97,4	48,7	294,5	46,1 %
10	361	5	80,6	40,3	375,1	58,8 %
12	190	5	75,3	37,6	450,4	70,6 %
14	125	6	62,9	31,4	513,3	80,4 %
21	300	5	105,1	15,0	618,3	96,7 %
24,5	95	5	15,7	4,5	634,0	99,3 %
26,5	52	6	4,3	2,1	638,3	99,8 %

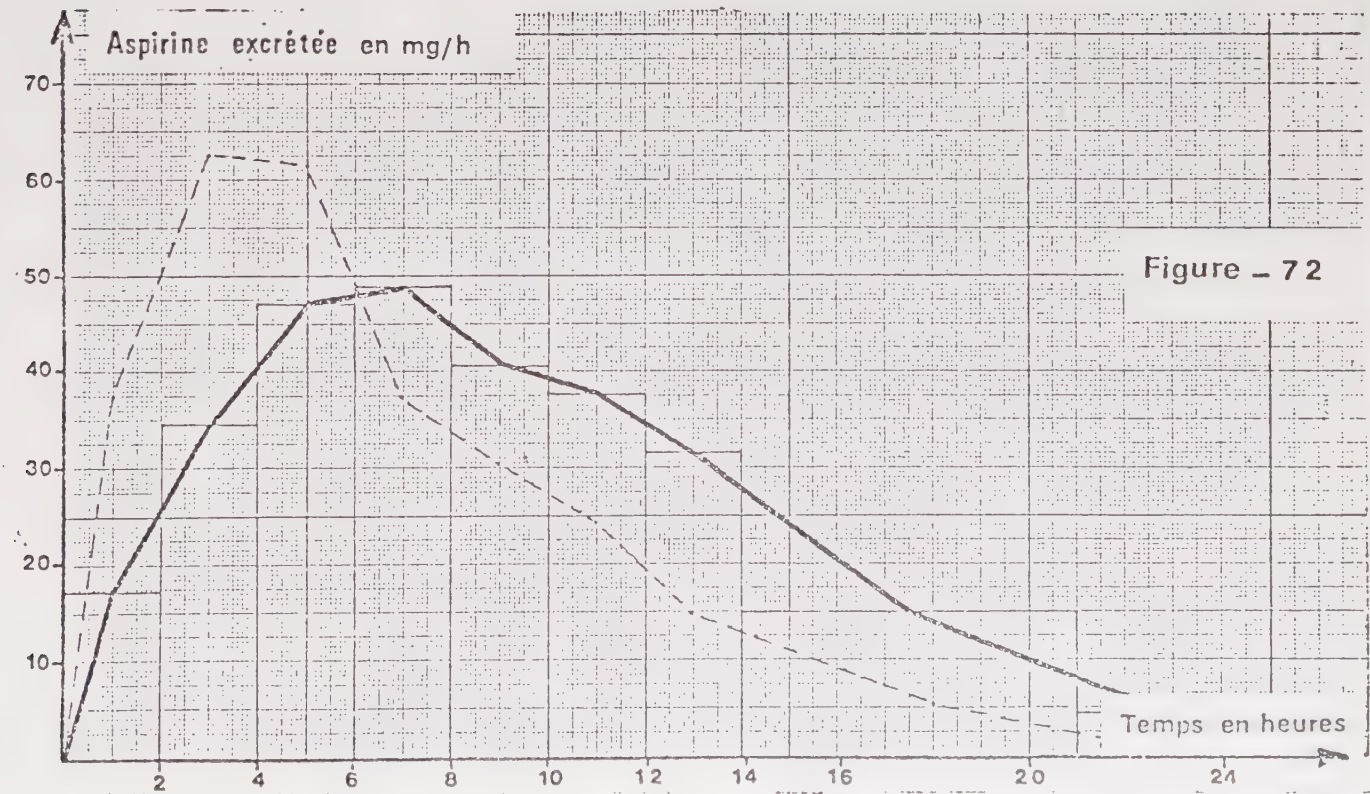
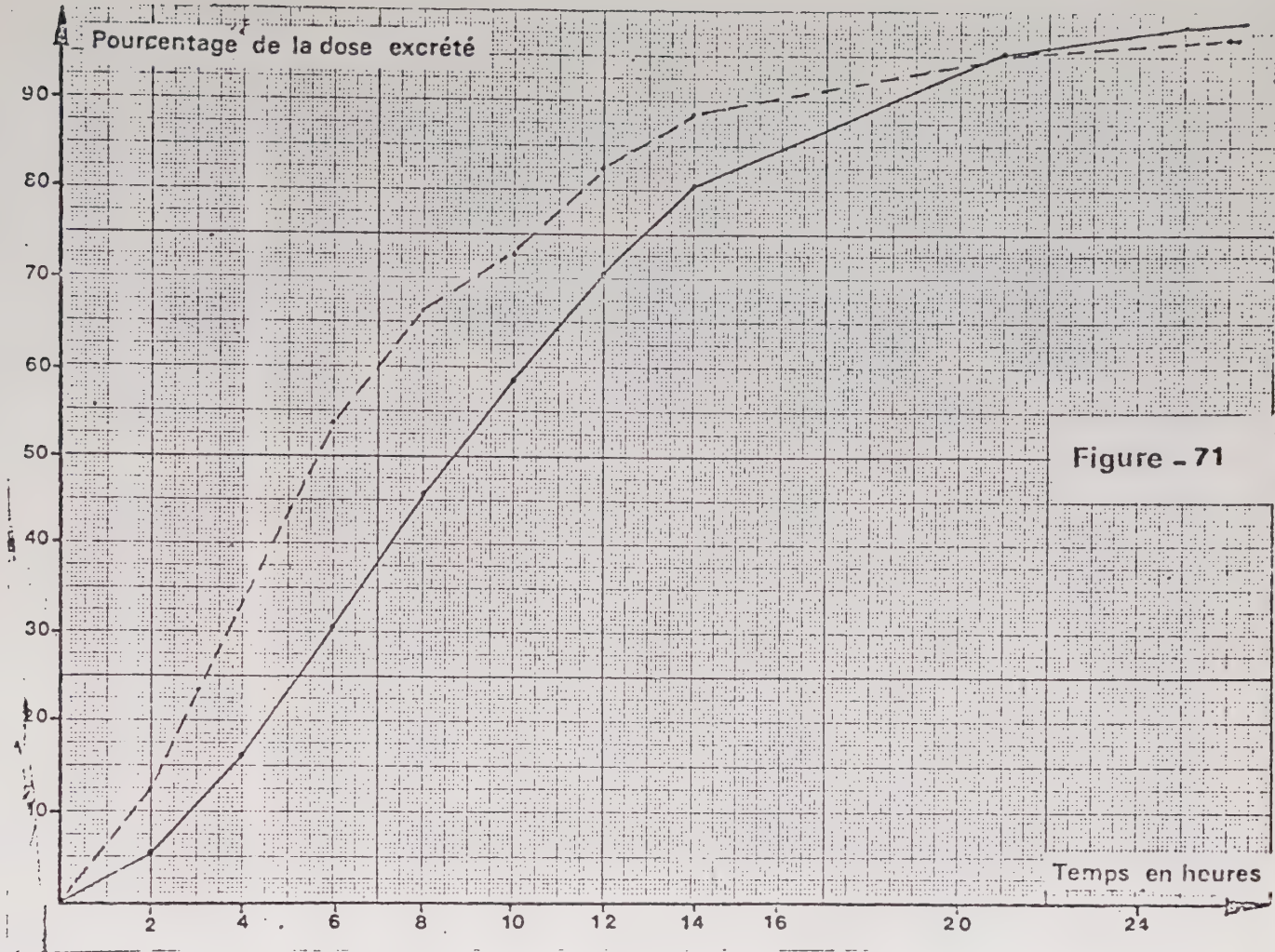
Figures 71 et 72

Etude des variations individuelles :

sujet n°2

----- 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule à
action immédiate (A₁)

————— 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule
à matrice hydrophile (A₅)



T A B L E A U 35

SUJET : N° 3 FORMULE A ₁						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	54	5	80,9	40,4	80,9	13,5 %
4	96	7	155,0	77,5	235,9	39,3 %
6	63	5,5	61,3	30,6	293,2	49,5 %
8,5	72	5,5	70,7	28,3	364,0	60,7 %
10,5	150	7,5	61,0	30,5	425,0	70,8 %
12,2	52	6	31,7	18,6	456,7	76,2 %
14	194	5	30,0	16,7	486,7	81,1 %
18,5	270	6,5	31,2	6,9	518,9	86,5 %
24,25	240	6	4,0	0,7	522,9	87,2 %
27,5	80	5	1,8	0,5	524,8	87,5 %

T A B L E A U 36

SUJET : N°3 FORMULE A ₅						
TEMPS (heures)	VOLUME URINE RECUEILLI ml	pH	ASPIRINE EXCRETEE mg	ASPIRINE EXCRETEE mg/heure	ASPIRINE EXCRETEE CUMUL mg	POURCENTAGE DE LA DOSE EXCRETE
2	65	5	24,5	12,2	24,5	3,9 %
4	56	6,5	95,4	47,7	119,9	19,0 %
6	62	5	93,6	46,8	213,6	33,9 %
8	81	7	106,6	53,3	320,2	50,8 %
10	100	7	92,9	46,5	413,1	65,6 %
12,2	87	6	43,8	20,0	456,9	72,5 %
14	83	5	45,0	22,5	501,9	79,7 %
16	75	5	23,6	11,8	525,5	83,4 %
20	290	6	23,1	5,8	548,6	87,1 %
23,5	210	5	7,7	2,2	556,2	88,3 %
25,5	66	5	2,5	1,2	558,7	88,7 %
27,5	60	6,5	2,4	1,1	561,2	89,1 %

Figures 73 et 74

Etude des variations individuelles :

sujet n°3

----- 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule à
action immédiate (A₁)

————— 600 mg d'Aspirine sous forme de gélule
à matrice hydrophile (A₅)

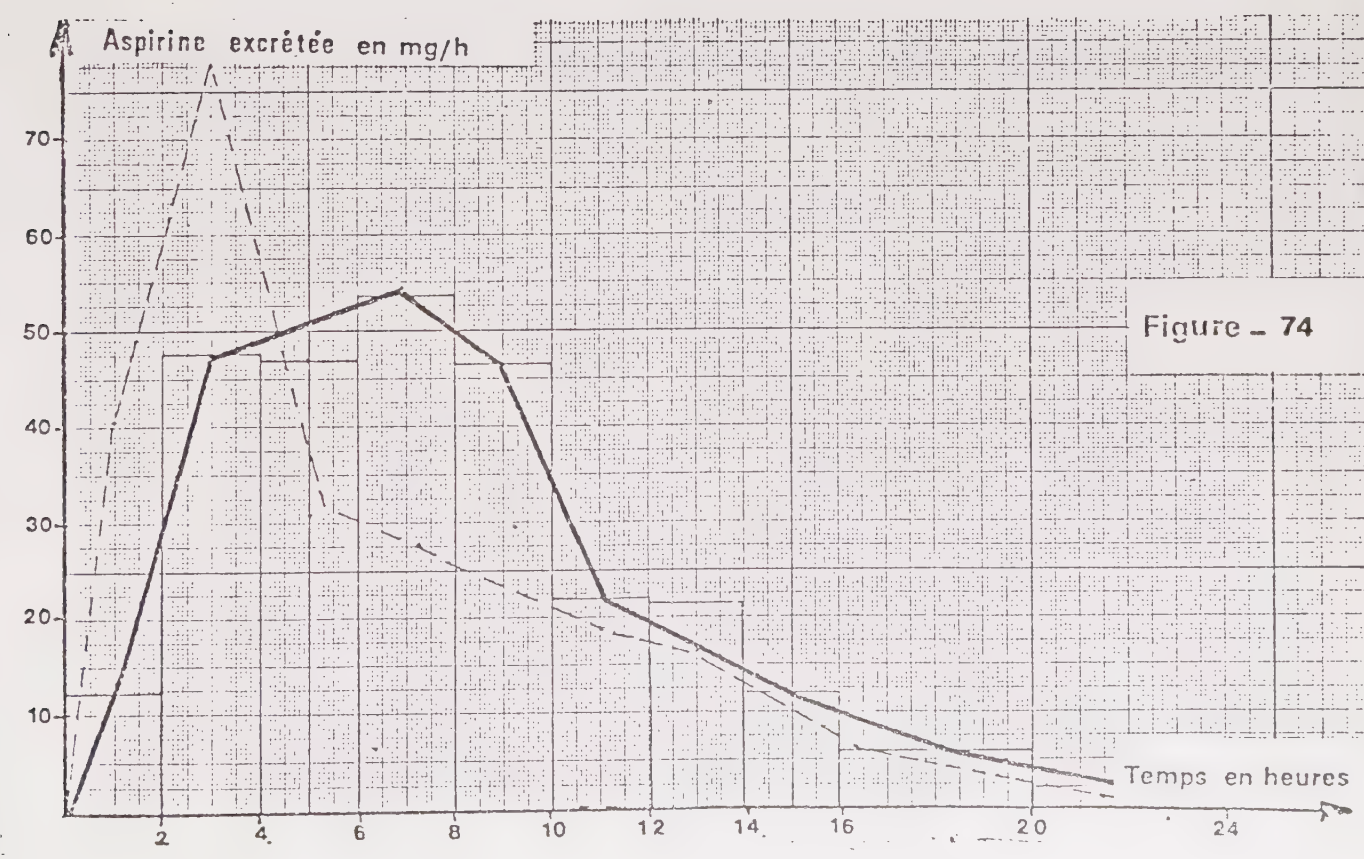
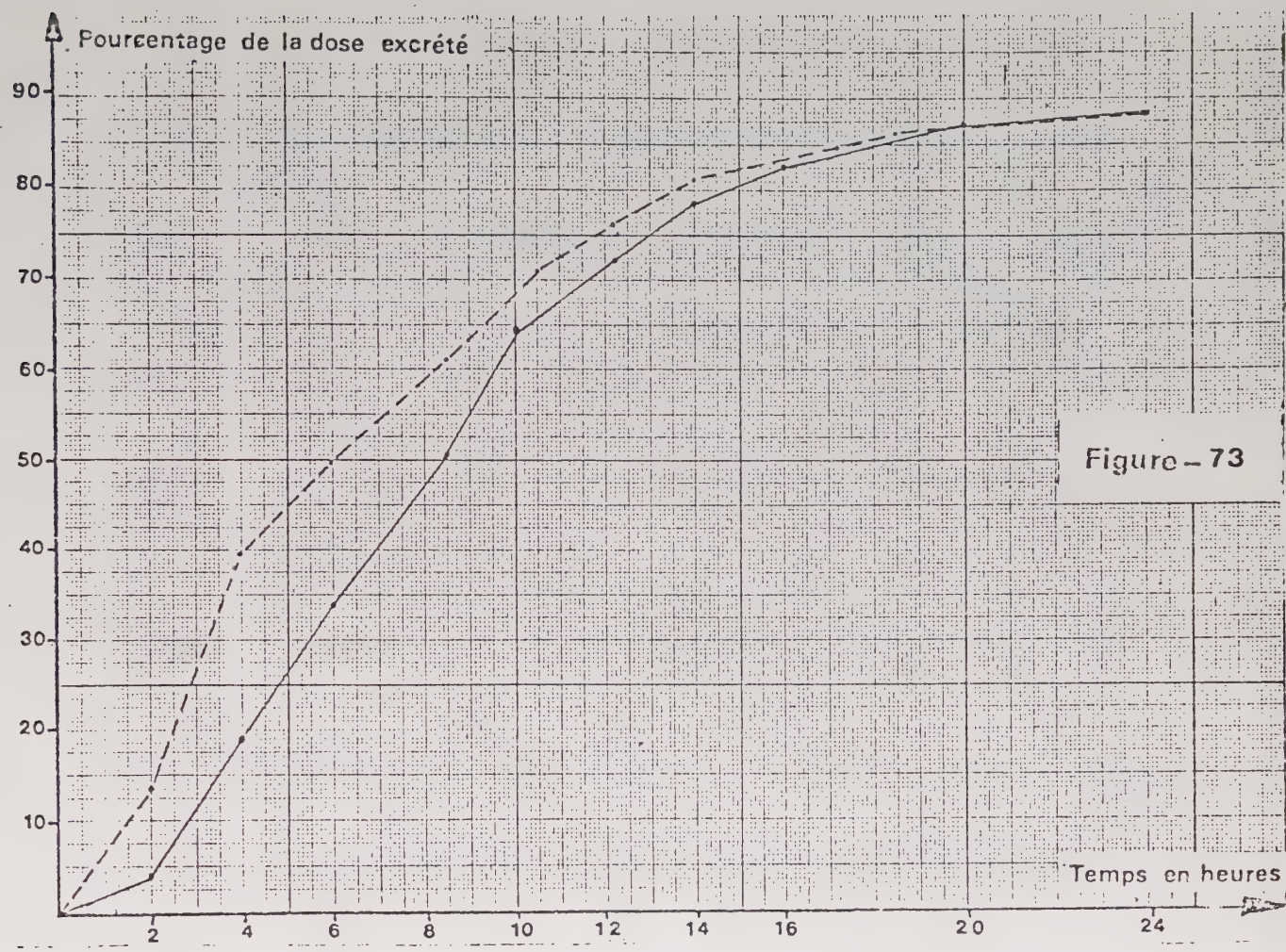


Tableau 37

SUJET N°	1		2		3	
Action	I	R	I	R	I	R
Q_u^∞ en %	99	98	97	98	88	88
t 1/2 heures	5,2	8,1	5,6	8,7	6	8,5
$\left(\frac{dQ_u}{dt}\right)_{\max}^{\text{mg/h}}$	3	7	3	7	3	7
t _{max} heures	64	53	63	49	77	54

(I : forme à action immédiate ; R : forme à action retard)

Dans tous les cas la biodisponibilité est bonne (quoique moins bonne chez le sujet 3).

Le t 1/2 est augmenté de 2,5 à 3,1 h ; les pics d'excrétion urinaire sont au même t_{max} et de valeurs semblables.

3.2. Essais in vivo avec des gélules de Naftidrofuryl :

Nous présentons dans ce chapitre les résultats d'une étude in vivo de gélules à matrice hydrophile dont le principe actif est le Naftidrofuryl. Cette expérimentation a été pratiquée sur le chien.

Les gélules soumises à l'essai appartiennent au lot E 28 III ; elles sont dosées à 214 mg de Naftidrofuryl et le polymère hydrophile utilisé est de l'hydroxypropylméthylcellulose. La fabrication semi-industrielle du lot a été réalisée à l'aide d'une machine automatique à vis doseuse ; les résultats du contrôle de fabrication peuvent être retrouvés pages 187 à 189 . Les gélules assurent in vitro une libération reproductible du Naftidrofuryl en environ 6 h (figure 44 page 195).

3.2.1. Mode opératoire :

Les essais ont été pratiqués sur 7 chiens de race Beagle de 10 à 12 kg .

Les animaux sont à jeun depuis la veille au soir ; pendant l'expérience ils sont maintenus, éveillés, attachés sur une table ; on introduit dans la veine saphène postérieure un cathéter qui reste en place pendant tout l'essai.

Le matin de l'expérience l'administration des gélules est faite de la façon suivante : une gélule est placée dans la gueule du chien à la main ; lor que celui-ci l'a avalée on le force à boire 50 ml d'eau à l'aide d'une seringue. Les animaux ne reçoivent pas de nourriture pendant l'essai.

Le sang est prélevé sur héparine ; le volume de chaque prélèvement est de 10 ml ; un prélèvement est effectué avant administration de la gélule, puis après 30 mn , 1 h , 2 h , 3 h , 4 h , 5 h , 6 h et 7 h .

Le dosage du Naftidrofuryl dans le plasma est effectué par mesure de la fluorescence directe (16) (59)
Après centrifugation du sang prélevé sur héparine, le plasma est décanté et le dosage mis en route le plus rapidement possible.

Placer dans le tube à centrifuger :

plasma 3 ml

ammoniaque en solution à 10 %
dans l'eau distillée 1 ml

éther anesthésique 15 ml

Après agitation de 30 mn et centrifugation, prélever 10 ml de la phase étherée qui sont réextraits par 4 ml d'acide chlorhydrique, en solution 0,1 N dans l'eau distillée, par agitation pendant 30 mn.

La fluorescence de l'extrait chlorhydrique est ensuite mesurée au spectrofluorimètre ; la longueur d'onde d'excitation est de 295 nm , celle de fluorescence de 337 nm .

Une courbe d'étalonnage est établie à l'aide de solutions de Naftidrofuryl dans l'acide chlorhydrique 0,1 N de 0 à 2 µg/ml.

Les valeurs obtenues pour les extraits plasmatiques diminuées chacune de la valeur mesurée pour un plasma normal sont portés sur la courbe étalon ; on en déduit la concentration des prélèvements.

3.2.2. Résultats

Chacun des 7 chiens a reçu de manière croisée :

- deux gélules à action immédiate dosées à 100 mg de Naftidrofuryl,
- une gélule à matrice hydrophile dosée à 214 mg de Naftidrofuryl.

Le tableau suivant présente la moyenne des résultats obtenus pour chacun des 7 chiens :

Temps	Taux sanguins en Naftidrofuryl µg/ml							
	30 mn	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h
Gélules à action immédiate	0,08	0,52	0,46	0,23	0,13	0,08	0,05	0,00
Gélules à matrice hydrophile	0,11	0,37	0,50	0,63	0,42	0,20	0,13	0,11

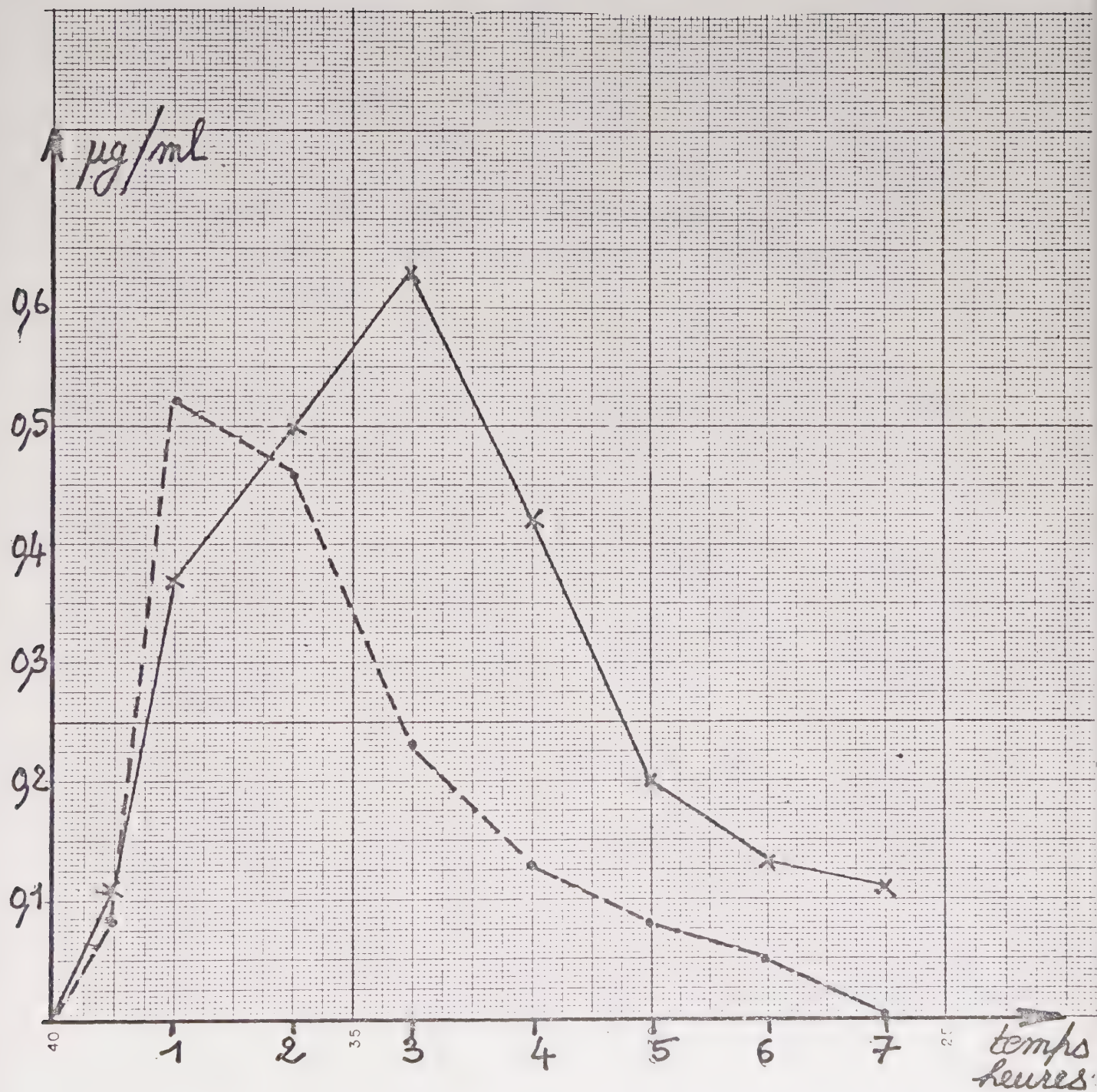
A partir de ces valeurs moyennes nous pouvons construire un graphique donnant la concentration sanguine du Naftidrofuryl en µg/ml en fonction du temps (figure 75).

../..

Figure 75 : Taux sanguins de Naftidrofuryl chez le chien (moyenne de 7 essais)

--- 2 x 100 mg (gélules à action immédiate)

— 214 mg (gélule à matrice hydrophile)



La comparaison des tracés obtenus permet de constater :

- que le temps du taux sanguin maximum passe de 1 h pour les gélules à action immédiate à 3 h pour la gélule à matrice hydrophile ;

- que le temps pendant lequel la concentration sanguine en Naftidrofuryl est supérieure à la moitié du taux sanguin maximum, est de 3 h environ après administration de la gélule à matrice hydrophile alors qu'il n'est que de 2 h après administration des gélules à action immédiate.

Nous pouvons donc admettre que les gélules à matrice hydrophile maintiennent un taux sanguin efficace pendant un temps plus prolongé que les gélules à action immédiate.

Il faut d'ailleurs noter la similitude de ces courbes de taux sanguins de Naftidrofuryl avec les tracés obtenus lorsqu'on étudie la quantité d'Aspirine excrétée en mg/h en fonction du temps. (figures 70 , 72 , 74 par exemple).

../..

3.3. Conclusions :

D'après les résultats des essais in vivo réalisés chez le chien et chez l'homme il nous semble possible de dire que la libération prolongée des principes actifs à partir des gélules à matrice hydrophile (démontrée in vitro) entraîne une présence prolongée de ces principes actifs dans le sang ; on peut donc supposer qu'une concentration efficace est maintenue plus longtemps au niveau du site d'action

4. EXAMEN DES GELULES A MATRICE HYDROPHILE AVEC UN MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

Cette technique a été utilisée par ZYMA (148) pour étudier des comprimés à matrice d'éthylcellulose.

4.1. Le microscope électronique à balayage (113)

Pour définir le principe du microscope électronique à balayage il convient de rappeler brièvement quels sont les principaux phénomènes qui se produisent au niveau d'un échantillon lorsque celui-ci est frappé par un faisceau d'électrons incidents.

La figure 76 montre quels sont ces phénomènes.

Ce sont les électrons secondaires et les électrons rétrodiffusés qui sont utilisés en microscopie à balayage :

- les électrons rétrodiffusés sont les électrons renvoyés par la surface de l'échantillon lorsqu'il reçoit le faisceau incident

- les électrons secondaires sont, eux, émis par les atomes localisés à la surface de l'échantillon.

La figure 77 représente les différents éléments du microscope.

On imprime au faisceau d'électrons finement localisé sur la surface de l'échantillon un mouvement de balayage très rapide, selon un motif de quadrillage régulier.

.../...

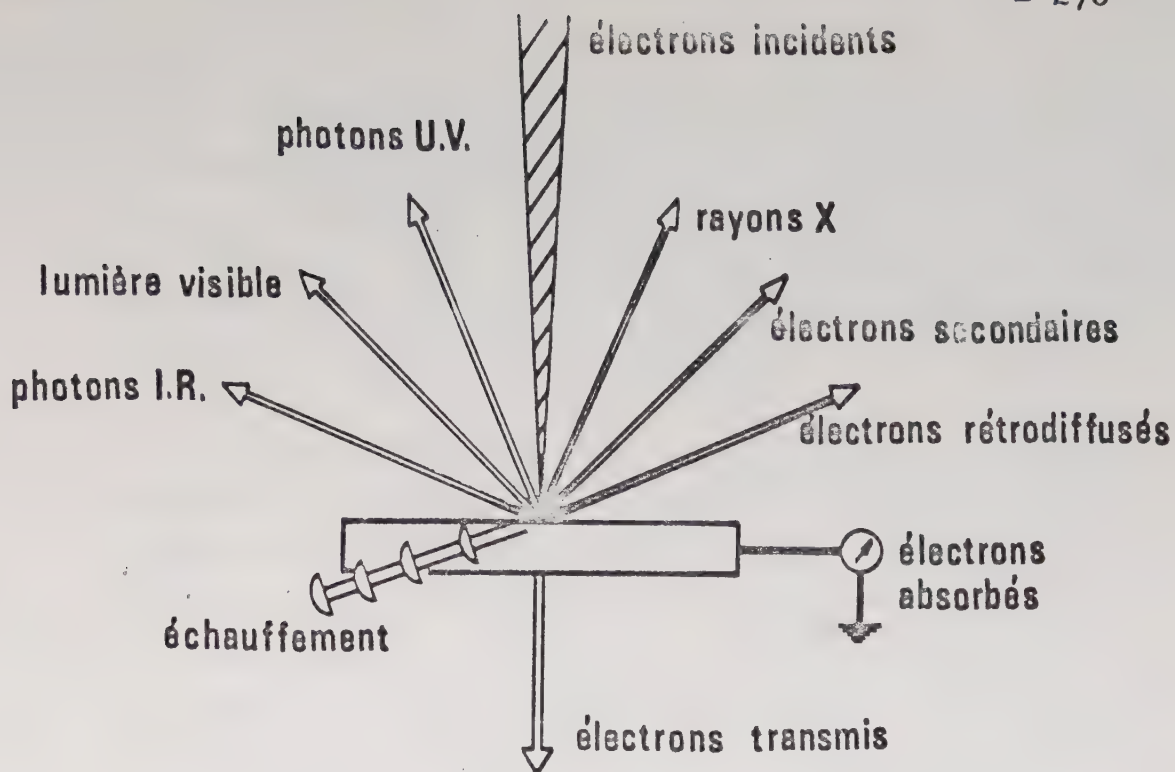


figure 76

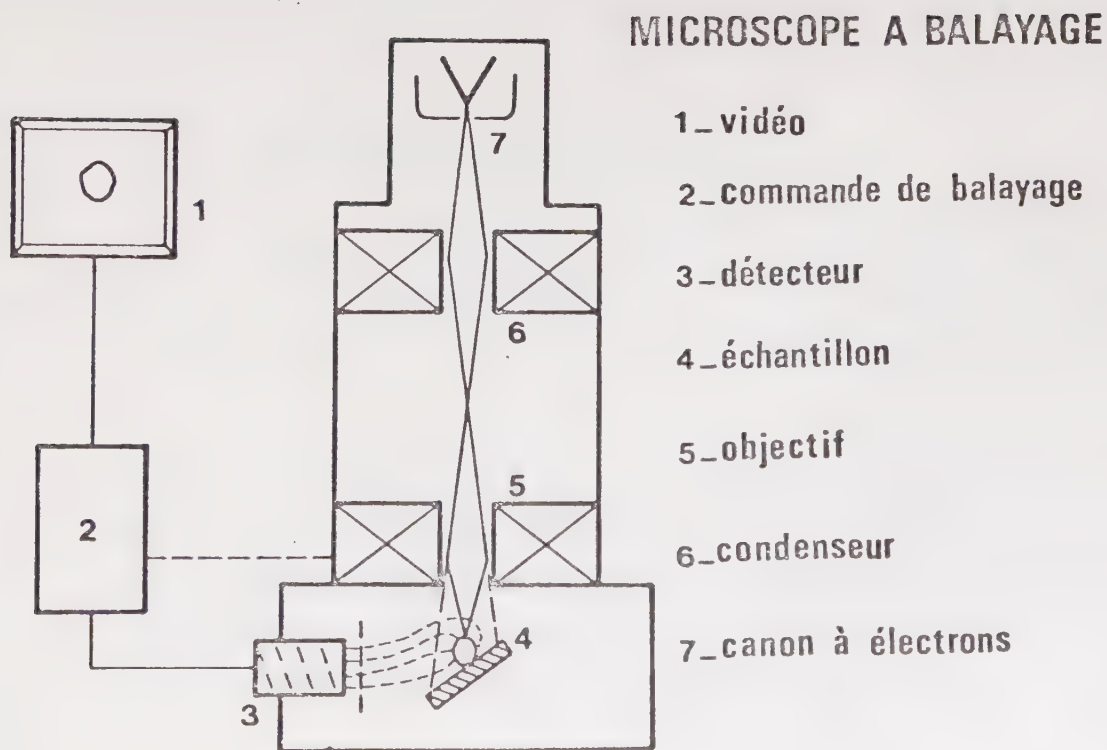


figure 77

Chaque point de la surface frappé par le faisceau incident émet des électrons qui sont captés par un détecteur ; il en résulte un signal électrique qui est convenablement amplifié, puis révélé sur un écran cathodique. Le balayage de la surface de l'échantillon et le balayage de l'écran cathodique sont synchrones.

Les électrons émis suivent grâce à une grille chargée positivement une trajectoire incurvée, ce qui permet la visualisation des courbures, des arêtes, des trous et autres reliefs dont la position n'est pas dans la ligne de mire du détecteur. De plus, la brillance de l'image de l'écran cathodique est modulée par l'importance des signaux transmis par les différents points de la surface de l'échantillon. Ainsi, les arêtes ou les zones proches du détecteur émettant plus d'électrons apparaîtront plus brillantes sur l'écran video que les zones concaves et éloignées du détecteur. Le résultat est une image que l'oeil humain interprète comme une image topographique en relief.

4.2. Préparation des échantillons :

Les échantillons à observer sont constitués par des "boudins" gélifiés obtenus après immersion de gélules à matrice hydrophile dans les liquides digestifs artificiels

Pour permettre l'observation microscopique les échantillons doivent être recouverts au préalable d'un mince film d'or d'épaisseur la plus régulière possible ; cette "métallisation" permet, en rendant l'échantillon conducteur, d'éviter une accumulation de charges électriques à sa surface qui déformerait l'image.

.../...

L'échantillon est collé avec une colle conductrice sur un support en aluminium et l'ensemble est placé dans un évaporateur d'or sous vide (de marque EDWARDS) qui permet le dépôt du film métallique.

Comme l'échantillon est soumis au vide aussi bien dans l'évaporateur que dans le microscope, il n'est pas possible de l'étudier directement ; en effet l'évaporation de l'eau qu'il contient, sous l'influence du vide et de la chaleur, empêche toute observation à cause des déformations permanentes de la structure de l'échantillon qu'elle entraîne.

Comme il est classique dans ces circonstances nous avons donc déshydraté nos boudins. La dessiccation a été faite par lyophilisation, méthode qui ne provoque pas d'altérations de la structure de l'échantillon :

- dans un premier temps, dès qu'ils sont retirés du liquide d'épreuve, les boudins sont introduits dans une ampoule spéciale pour lyophilisation et le tout est placé au congélateur.

- dans un second temps les ampoules contenant les boudins congelés sont adaptées, au sortir du congélateur, sur les embouts d'un lyophilisateur de laboratoire (appareil New BRUNSWICK) ; il est inutile de plonger les ampoules dans un bain réfrigérant car la sublimation de la glace consomme suffisamment de calories pour éviter tout réchauffement excessif de l'échantillon.

Quand la lyophilisation est terminée, c'est-à-dire lorsqu'il ne se forme plus de glace sur la surface extérieure des ampoules (au bout d'une heure environ) les ampoules sont retirées et scellées.

4.3. Résultats et conclusions :

*

Nous avons examiné des boudins obtenus par hydratation de gélules du lot E 28 III (voir page 187) ; le principe actif est le Naftidrofuryl, le polymère hydrophile 1'Hydroxypropylméthylcellulose.

Les boudins ont été prélevés après un séjour d'une heure en milieu gastrique. Les préparations sont faites :

- sur le boudin entier
- sur une coupe transversale faite avec une lame de rasoir.

Des montages de Naftidrofuryl et d'Hydroxypropylméthylcellulose en poudre ont également été préparés.

Dans le cas des coupes transversales nous n'avons pas pu obtenir d'image nette en microscopie car la couche d'or ne s'est pas déposée de façon identique sur le noyau central non hydraté d'une part et sur la couronne périphérique ayant été au contact de l'eau d'autre part.

Nous présentons donc dans les pages qui suivent :

- 1. une photographie de poudre de Naftidrofuryl.
- 2. une photographie de poudre d'Hydroxypropylméthylcellulose.
- 3. des photographies de la surface externe gélifiée de boudins (formule E 28 III) ayant séjourné une heure en milieu gastrique.

.../...

* Microscope CAMBRIDGE (R)

PLANCHE N° 1

Photographie n° 1 : Naftidrofuryl

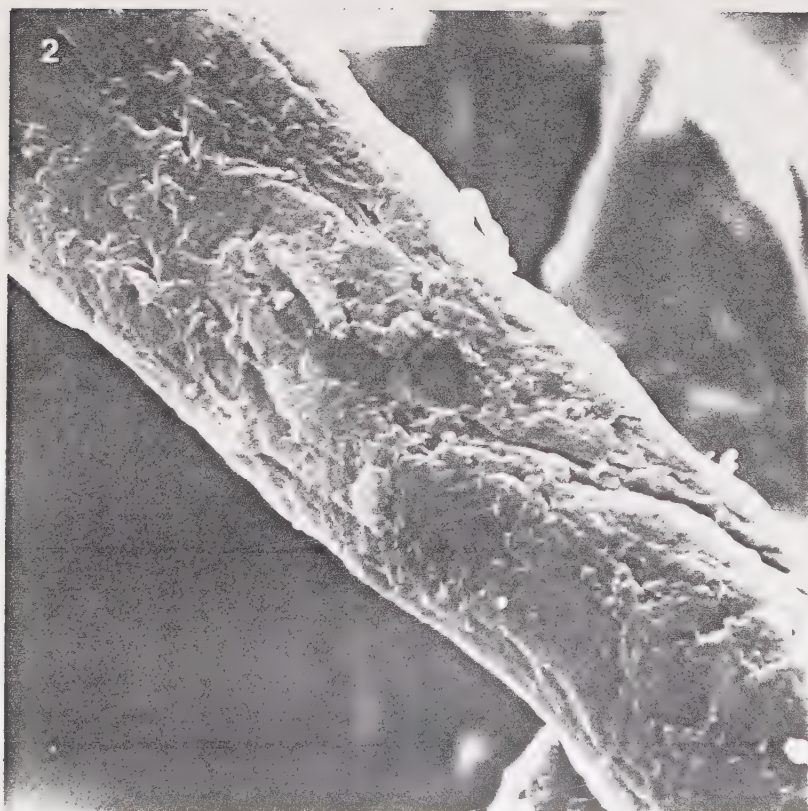
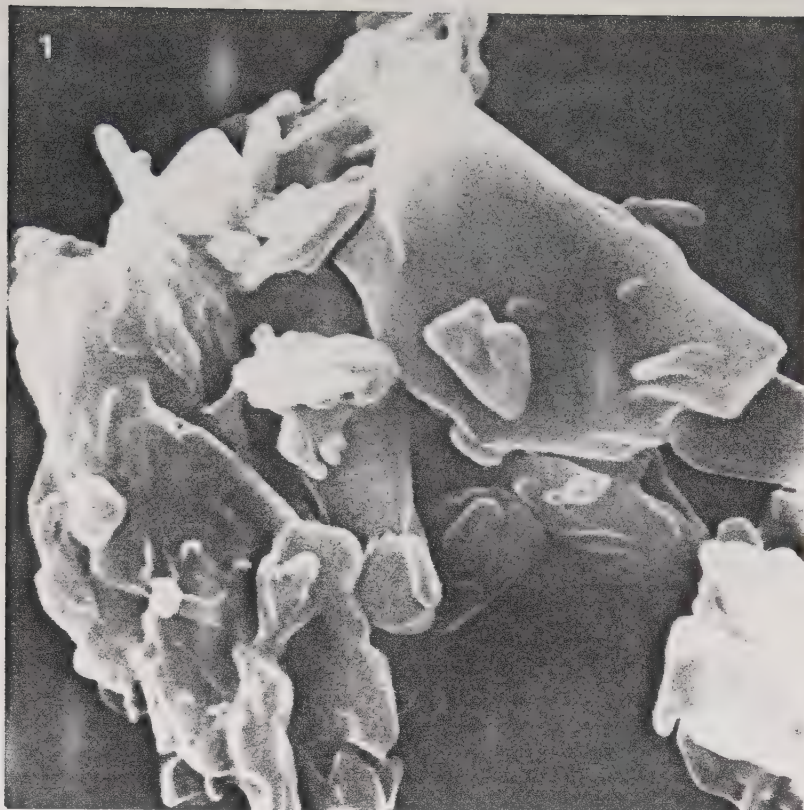
x 7000

1 cm sur la photographie correspond à 1,4 μm

Photographie n° 2 : Hydroxypropylméthylcellulose

x 1200

1 cm sur la photographie correspond à 8,3 μm



P L A N C H E N° 2

Photographies n° 3 et n° 4 :

Matrice hydrophile à base
d'Hydroxypropylméthylcellulose
(surface extérieure du boudin)

3 : 800 x

1 cm sur la photographie correspond à 12,5 μm

4 : 300 x

1 cm sur la photographie correspond à 33 μm

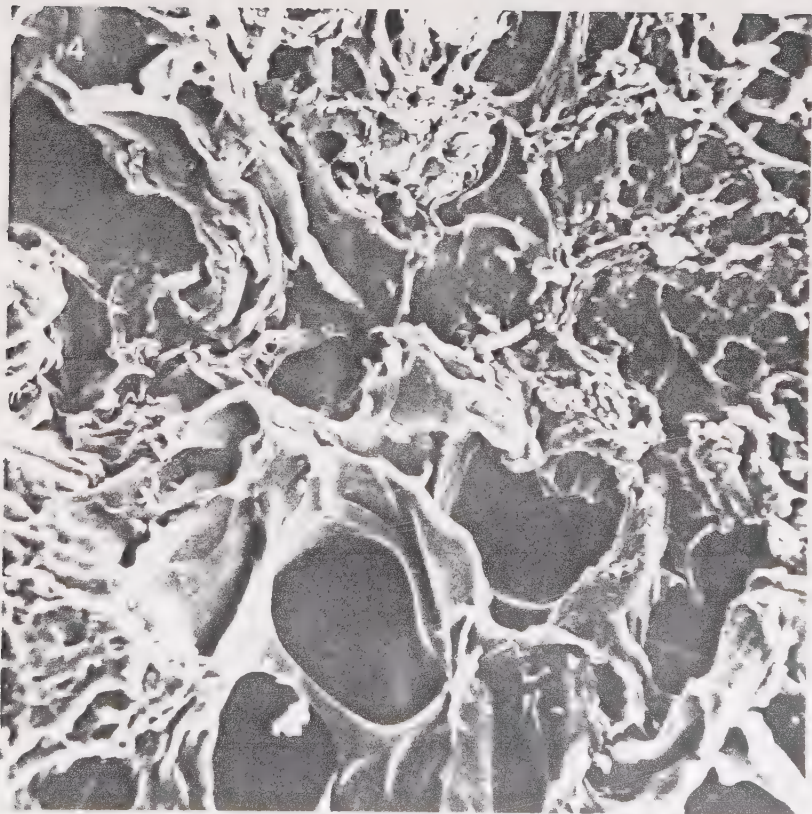


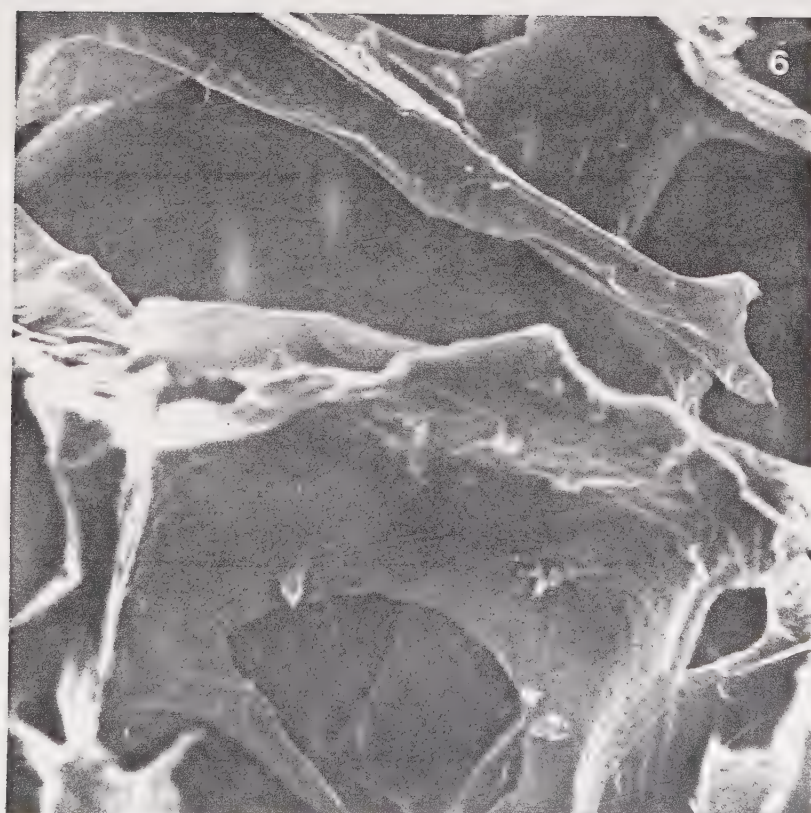
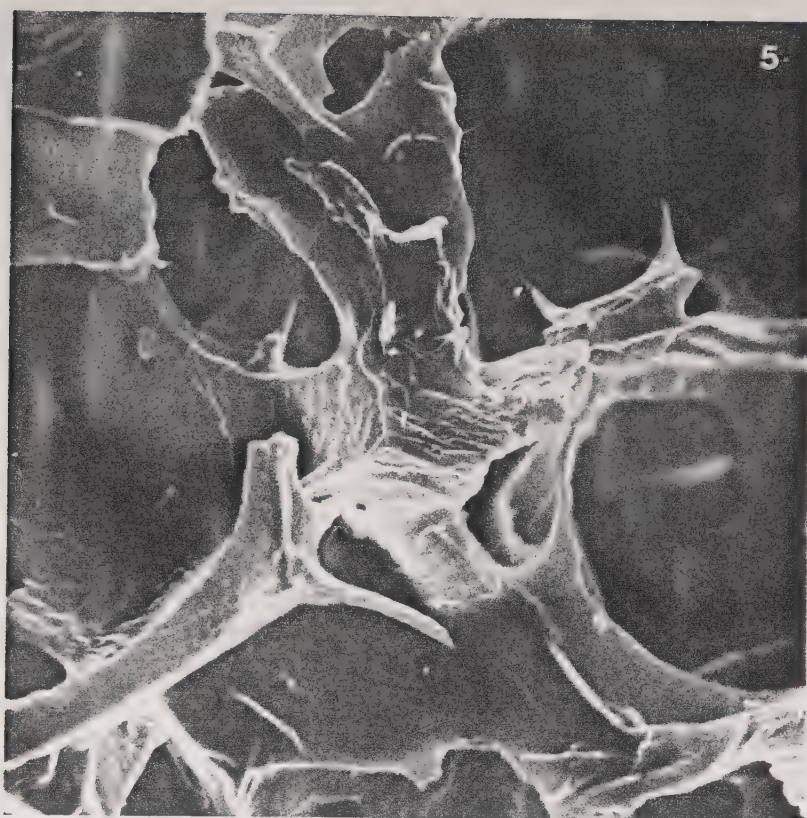
PLANCHE N° 3

Photographies n° 5 et n° 6 :

Matrice hydrophile à base
d'Hydroxypropylméthylcellulose
(surface extérieure du boudin)

x 1300

1 cm sur la photographie correspond à 7,7 μm



L'examen des photographies montre qu'au contact de l'eau les fibres d'Hydroxypropylméthylcellulose forment une structure gélifiée cohérente parcourue par un réseau de nombreux canalicules enchevêtrés.

Nous pouvons supposer qu'à l'intérieur de ces canalicules se trouve du milieu de dissolution dans lequel est dissous le Naftidrofuryl ; celui-ci étant facilement soluble, nous ne voyons plus sur les clichés de particules solides.

Nous pouvons donc dire que l'hydratation du polymère contenu dans la matrice de la gélule conduit à la formation in situ d'une véritable "éponge" à partir de laquelle le principe actif diffuse lentement.

CONCLUSIONS

L'objectif de la présente thèse a été la formulation et l'étude biogalénique de gélules permettant une libération prolongée des principes actifs : gélules à matrice hydrophile. Ces gélules sont obtenues par remplissage des enveloppes de gélatine à l'aide d'un simple mélange pulvérulent du principe actif et d'un polymère hydrophile ; une fois l'enveloppe de gélatine solubilisée, le polymère se gélifie au contact des sucs digestifs aqueux ce qui empêche la dispersion immédiate du contenu ; il y a formation d'une barrière gélifiée et la masse pulvérulente n'est que progressivement pénétrée par les liquides aqueux ; le principe actif diffuse alors lentement de la matrice hydratée vers l'extérieur.

Nos recherches ont comporté les étapes suivantes :

- études préliminaires : elles ont eu pour objet la sélection de certains polymères hydrophiles assurant une libération prolongée in vitro de plusieurs principes actifs solubles (Naftidrofuryl, Salicylate de sodium) ou peu solubles (acide Acétylsalicylique, Phénobarbital).

- études de fabrication semi-industrielle des gélules à matrice hydrophile : elles ont été réalisées avec deux types de machines automatiques ; le contrôle biogalénique in vitro des lots préparés a été effectué.

../..

- évaluations biogaléniques in vivo : ces études ont permis de vérifier que la libération prolongée obtenue in vitro se produit également après administration à l'animal ou à l'homme de gélules à matrice hydrophile.

- recherche d'une interprétation des phénomènes mis en jeu à l'aide de la microscopie électronique à balayage.

Au terme de ce travail nous pouvons formuler plusieurs types de conclusions :

1. d'après les résultats des tests d'orientation in vitro une libération prolongée des principes actifs à partir de gélules à matrice hydrophile est possible dans les conditions envisagées ; nos différents essais nous ont permis de retenir un certain nombre de polymères hydrophiles : gommes végétales et autres polysaccharides naturels, dérivés hémisynthétiques de la cellulose, polymères acryliques ; parmi ces composés nous avons choisi pour la suite de notre travail l'hydroxypropylméthylcellulose et un Polygalactomannane d'origine végétale qui conduisent tous deux à la vitesse de libération souhaitée si on les incorpore à des taux de 20 à 30 % en poids du mélange pulvérulent placé dans la gélule.

2. les résultats de la mise au point semi-industrielle effectuée d'une part sur une machine remplissant les gélules selon le principe du compresseur-doseur et d'autre part sur une machine à vis doseuse montrent que la fabrication industrielle de ces gélules à matrice hydrophile est possible.

Du point de vue technologique (facilité de production) les machines à vis doseuse nous semblent les plus favorables à condition de disposer d'un mélange pulvérulent de bonne fluidité.

Du point de vue biogalénique les tests de dissolution in vitro, effectués avec un appareil du type panier rotatif (USP XIX) permettent de constater une bonne reproductibilité des profils de dissolution obtenus et la supériorité des gélules confectionnées avec les machines à vis doseuse.

3. d'après les résultats des essais réalisés in vivo soit chez le chien par étude des taux sanguins après administration de formules à base de Naftidrofuryl, soit chez l'homme par mesure de l'excrétion urinaire des salicylés totaux après administration de formules à base d'acide Acétylsalicylique, nous avons pu constater une libération prolongée du principe actif ; dans le cas du Naftidrofuryl le temps du taux sanguin maximum passe environ de 1 heure à 3 heures et un taux supérieur au demi-taux sanguin maximum est maintenu pendant 3 heures au lieu de 2 heures ; dans le cas de l'acide Acétylsalicylique, il faut environ 8 heures au lieu de 5 heures pour retrouver dans les urines la moitié de la dose administrée.

4. en ce qui concerne le mécanisme d'action des polymères hydrophiles, nos essais d'observation au microscope électronique à balayage permettent de supposer que la gélification du polymère conduit à la formation in situ d'une véritable "éponge" à partir de laquelle le principe actif diffuse lentement.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

E DIRECTEUR DE L'U.E.R.
SCIENCES PHARMACEUTIQUES,



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, LE

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ
CLAUDE BERNARD,

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. -ANONYME
Ger. offen.2, 224534, 1972
2. ANONYME
Org. Mond. Santé - Rapport techn.
n° 536 - GENEVE 1974
3. ANONYME
Labo-Pharma - 1974, 22, (237), 887 - 1006
4. ANONYME
R. Sci. techn. pharm-1976, 2, (6), 301-313
5. ANONYME
R. Sci.techn.pharm. 1976, 2, (6), 315-319
6. ARMAND (H.)
Thèse Pharmacie Université de GRENOBLE - 1974 n° 7
7. ARMOIRY (P.)
Thèse Pharmacie Université de Clermont-Ferrand 1971 n° 6
8. BACHYNSKY (M.O.)
Drug Devel. Commun. 1976, 2, (1), 63-76
9. BALLARD (B.E.) et NELSON (E.)
Remington's Pharmaceutical Sciences p. 1618 - 1631
15ème Edition 1975
10. BARR (W.H.)
Drug Information Bulletin - 1969, 2, 27-44
11. BASTIDE (R.), ROUFFIAC (R.) et STANISLAS (E.)
Pharm. Acta Helv. 1972, 47, 295-303

12. BASTIDE (R.), ROUFFIAC (R.), VERGELY (V.) et GROS (J.)
R.Sci.Techn.pharm. - 1974, 2, 397
13. BASTIDE (R.) et coll.
Labo-pharma - 1975, 23, (249), 1170 - 1174
14. BAUN (D.C.) et WALKER (G.C.)
J. Pharm. Sci. - 1969, 58, (5), 611 - 615
15. BAUN (D.C.) et coll.
Pharm. Acta Helv., 1971, 46, (2), 94-113
16. BELLEVILLE (M.) et LECHEVIN (J.C.)
Annales Pharm. franç. - 1968, 26, 643-646
17. BLANK (I.) et FERTIG (J.)
U.S. patent 3, 957, 740 - 1972
18. BOER (Y.)
Pharm. Weekbl. - 1973, 108, 109 - 120
19. BOLHUIS (G.K.), LERK (C.F.) et ZUURMAN (K.)
Pharm. Weekbl. - 1973, 108, 49 - 53
20. BRODIE (B.B.), UDENFRIEND (S.) et COBURN (A.F.)
J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1944, 80, 114 - 117
21. BROMET (M.N.), DAMONT (F.), JOUBERT (M.), KERVIEL (A.),
et PARIZOT (M.M.)
R.Sci. Techn.Pharm. - 1976, 5, 105
22. BROSSARD (D.)
R. Sci. Techn.pharm. - 1976, 5, (6), 353 - 359
23. BROSSARD (D.), MASSOUM (R.) et CHAUMEIL (J.C.)
R. Sci. Techn.pharm. 1977, 6, (1), 41-48
24. BROSSARD (D.), MASSOUM (R.), POELMAN (M.C.) et
CHAUMEIL (J.C.)
1er Congrès international de technologie pharmaceutique
Recueil n° 2 pp. 182-193 PARIS 1977.

25. CARSTENSEN (J.T.) et PRASAD (V.K.)
J. Pharm. Sci. - 1977, 66, (4), 607-608
26. CHIOU (W.L.) et ONYEMELUKWE (I.)
J. Pharm.Sci. - 1973, 62, 1742 - 1743
27. CHIOU (W.L.) et ONYEMELUKWE (I.)
J. Amer. Med. Ass. - 1973, 225, 177-178
28. CHIOU (W.L.) et ONYEMELUKWE (I.)
J. Pharm. Sci - 1974, 63, (4), 630-632
29. CHOULIS(N.H.), PAPADOPOULOS (H.), CHOULIS(M.)
Pharmazie - 1976, 31, (7), 466-70
30. CID (E.) et JAMINET (F.)
Pharm. Acta Helv. - 1971, 46, 167
31. CID (E.)
Pharm. Acta Helv. - 1974, 49, (9), 285-291
32. CLARKE (E.C.G.)
Isolation and identification of drugs - p.539
The Pharmaceutical Press Londres 1969
33. CLEMENT (H.) et MARQUARDT (H.G.)
Pharm. Indus. - 1969, 31, (9), 631-635
34. COGNYL (G.)
Labo-Pharma - 1974, 22, (230), 249-251
35. COLBERT (J.C.)
Chemical technology review n° 24 - NDC
Park Ridge - London 1974
36. COLE (G.C.) et MAY (G.)
J. Pharm. Pharmacol - 1975, 27, (5), 353 - 358

.../...

37. COTTE (J.) - Thèse Pharmacie Lyon 1969 n° 43
38. COTTE (J.)
Labo-Pharma - 1970, 26, 252
39. CRESSMAN (W.A.) et SUGITA (E.T.)
Remington's Pharmaceutical Sciences p. 1368 - 1374
15ème Edition 1975
40. CUMMINGS (A.J.) et MARTIN (B.K.)
Nature - 1962, 195, 1104 - 1105
41. CUMMINGS (A.J.) et MARTIN (B.K.)
Biochem. Pharmacol. - 1964, 13, 767 - 776
42. CUMMINGS (A.J.) et KING (M.L.)
Nature 1966, 209, 620-621
43. CUMMINGS (A.J.), MARTIN (B.K.) et RENTON (R.)
Brit. J. Pharmacol. - 1966, 26, 461-467
44. CUMMINGS (A.J.) et MARTIN (B.K.)
J. Pharm. Sci. - 1968, 57, (5), 891 - 893
45. DELPORTE (J.P.)
Farmaco (Ed. Prat.) - 1974, 29, (8), 407-433
46. DELUCA (P.P.), DAKKURI (A.) et SCHROEDER (H.G.)
1er Congrès international de technologie pharmaceutique -
Recueil n° 5 pp 32 - 37 PARIS 1977
47. DENOEL (A.) et JAMINET (F.)
Pharmacie Galénique tome III page 36-42
Presses Universitaires de Liège 1971
48. DENOEL (A.) et JAMINET (F.)
Pharmacie Galénique tome III p. 126 - 134
Presses universitaires de Liège 1971

49. DENOEL (A.) et JAMINET (F.)
Pharmacie Galénique tome III p.162-181
Presses Universitaires de Liège 1971
50. DENOEL (A.) et JAMINET (F.)
Pharmacie Galénique tome III p.255-260
Presses Universitaires de Liège 1971
51. DENOEL (A.) et JAMINET (F.)
Pharmacie Galénique tome V p.123-142
Presses Universitaires de Liège 1971
52. DOELKER (E.), SCHWYTER (H.) et MORDIER (D.)
Pharm. Acta Helv. 1975, 50, 24 - 27
53. DOLUISIO (J.T.)
J. Pharm. Sci. - 1964, 53, (11), 597
54. ERWEKA Gmbh -
Appareil pour le contrôle de la dissolution type DT ..
Fiche technique du fabricant
55. ETTER (J.C.)
Labo. Pharm. 1963, 11, 57-59
56. ETTER (J.C.)
Labo Pharm. 1972, 20, (210), 63 - 71
57. FELDMAN (S.) et CARLSTEDT (B.C.)
J. Amer. Med. Ass. 1974, 227, 660 - 661
58. FLAIG (E.A.)
Pharm. Industr. - 1974, 36, (11), 790 - 793
59. FONTAINE (L.), BELLEVILLE (M.) LECHEVIN (J.C.),
SILIE (M.), DELAHAYE (J.) et BOUCHERAT (M.)
Chimie Thérap. 1969, 4, 44 - 49

60. GALLET (M.)
Il Farmaco Ed. Pratica 1971, 26, 251 - 268
61. GEGGIL (S.) et BAYRAKTAR-ALPMEN (G.)
J. Pharm. Belg. 1974, 29, (4), 352 - 360
62. GIBALDI (M.) et WEINTRAUB (H.)
J. Pharm. Sci 1970, 59, 725 - 726
63. GIBALDI (M.)
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
pp. 78-140 Lea et Febiger PHILADELPHIE - 1976
64. GOTO (S.), NAKASHIMA (J.), TSURUTA (M.), SATO (H.)
et NAKAYAMA (T.)
Yakuzaigaku - 1976, 36, (1), 1-6
65. GRAHAM (G.) et ROWLAND (M.)
J. Pharm. Sci. 1972, 61, (8), 1219 - 1222
66. GROVES (M.J.) et ALKAN (M.J.)
Mfg. Chem. Aerosol News - 1975, 46, 37-42
67. GROVES (M.J.), ALKAN (M.H.) et DEER (M.A.)
J. Pharm. Pharmac. - 1975, 27, 400-407
68. GURNY (R.) et coll.
Pharm. Acta Helv. 1976, 51, (12), 384-390
69. GUYOT - HERMANN (A.M.)
R. Sci. Techn. pharm. - 1974, 3, (10), 601-616
70. GUYOT (A.M.) et ROBERT (H.)
1er Congrès international de technologie pharmaceutique
Recueil n° 2 pp. 195-208 PARIS 1977
71. HANSON RESEARCH CORPORATION -
Dissolution Tester - Documents du fabricant.

72. HENDERSON (N.L.) et BLOWE (L.N.)
US Patent 3 427 378 - 1969
73. HERSEY (A.)
Mfg. Chem Aerosol News - 1969, 40, 32
74. HERSEY (J.A.) et MARTY (J.J.)
Mfg. Chem. Aerosol News - 1975, 46, 43 -47
75. HIRTZ (J.)
Actualités Pharmacologiques 28ème série,
pp. 77 - 106, MASSON 1976.
76. HÖFLIGER + KARG
Machines automatiques pour remplir les gélules -
Fiches techniques du fabricant.
77. HOLLISTER (L.) et LEVY (G.)
J. Pharm. Sci, 1965, 54, 1126 - 1129
78. HUYNH-NGOC (T.) et SIROIS (G.)
J. Pharm. Belg. 1976, 31, (6), 589-598
79. JACQUOT (J.), JONARD (M.M.), HOCQUEMILLER (R.) et
JOYEUX (L.G.)
Labo Pharma 1972, 20, (212), 48 -63
80. JAMINET (F.), DELATRE (L.) et DELPORTE (J.P.)
Pharm. Acta Helv. 1969, 44, 418
81. JAMINET (F.)
Il Farmaco Ed. Prat. 1973, 28, (4), 185-209
82. JEANNIN (C.), MOREL (C.) et VERAINE (A.)
J. Pharm. Belg. 1970, 24, 529-539
83. JEANNIN (C.)
Thèse Pharmacie - GRENOBLE 1971 n° 4.

84. KLAUDIANOS (S.) WAGNER (J.) et WEIDEMANN (H.M.)
Germ. offen. 2062 715, 1972
85. LANGENBUCHER (F.)
Pharm. Acta Helv. - 1974, 49, 187 - 192
86. LAPRONONCIERE (P.H.)
Thèse Pharmacie Université Clermont-Ferrand 1977
87. LEFORT DES YLOUSES (P.) et BROSSARD (D.)
R. Sci. techn. pharm. 1976, 5, (6), 341-345
88. LE HIR (A.)
Colloque Pharmaceutique international de Montpellier -
1972, 1 - 37
89. LERK (L.F.) et ZUURMAN (K.)
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 319-320
90. LESNE (M.)
The quality Control of Medicines, pp. 215-233
Elsevier Scientific Pub. Comp. AMSTERDAM 1976
91. LEVY (G.) et HOLLISTER (L.E.)
J. Pharm. Sci. - 1964, 53, 1446
92. LEVY (G.)
J. Pharm. Sci. - 1965, 54, (7), 959-967
93. LEVY (G.) et PROCKNAL (J.A.)
J. Pharm. Sci.-1968, 57, 1330
94. LIN (L.), MENIG (J.) et SWARTZ (J.)
J. Pharm. Sci. - 1970, 59, (7), 989 - 994
95. LUZZI (L.A.)
J. Pharm. Sci, - 1970, 59, (10), 1367 - 1376

96. MARQUARDT (H.G.) et PEETER (U.)
Bulletin d'information CAPSUGEL S.A. BAS 87 F 1977
97. MATHUR (L.K.), JAFFE (J.M.) et COLAIZZI (J.L.)
Am. J. Hosp. Pharm. - 1976, 33, 717 - 719
98. MATTOK (G.L.), Mc GILVERAY (I.J.) et HOSSIE (R.D.)
J. Pharm. Sci. - 1972, 61, (3), 460 - 461.
99. McGINITY (J.W.) et LACH (J.L.)
J. Pharm. Sci. 1977, 66, (1), 63-66
100. MONKHOUSE (D.C.)
Canad. J. Pharm. Sci. 1972, 7, (2), 28 - 48
101. MONY (C.), SAMBEAT (C.) et COUSIN (G.)
Bulletin d'information CAPSUGEL S.A. B AS - 86 - F 1976.
102. National Formulary XIV, p. 892-893
American Pharmaceutical Association WASHINGTON 1975.
103. National Formulary XIV - p. 985
American Pharmaceutical Association WASHINGTON 1975.
104. NELSON (E.) et LEVY (G.)
Nature - 1963, 197, 1269 - 1270.
105. NIEBERGALL (P.J.)
J. Pharm. Sci. - 1975, 64, 1721-1722
106. NIGRIS-FRANCE -
Machines ZANASI pour remplir les gélules -
Fiches techniques du fabricant.
107. NURNBERG (E.) et RETTIG (E.)
Pharm. Ind. 1974, 36, (3), 194-198.

.../...

108. PENAROWSKI (M.), WOO (W.) et SEARL (R.O.)
J. Pharm. Sci. - 1968, 57, (8), 1419-1421
109. Pharmacopée américaine XIXème édition - p. 372
110. Pharmacopée américaine XIXème édition - p. 651
111. Pharmacopée américaine XIXème édition - p. 670
112. Pharmacopée française p.28 8ème édition 1965
113. PONSOT (J.F.)
Thèse Pharmacie - LYON 1977
114. PRASAD (M.) et SRIVASTAVA (G.P.)
Indian J. Hosp. Pharm. 1971, 8, 21-28
115. PUECH (A.)
Colloque Pharmaceutique international de Montpellier -
1972, 79-95.
116. RANCE (M.J.), JORDAN (B.J.), et NICHOLS (J.D.)
J. Pharm. Pharmacol - 1975, 27, 425 - 429
117. RITSCHER (W.A.)
Pharm. Int. 1971, 3, 18 - 33
118. ROBINSON (M.J.)
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
pp. 439 - 465
Lea et Febiger PHILADELPHIE - 1976.
119. ROLLET (M.) et PONSOT (M.)
Livre Jubilaire du Professeur Louis REVOL - LYON 1976.
120. RONDELET (J.) et GALER (J.)
J. Pharm. Belg. - 1976, 31, (5), 451-466

121. ROUCAIRE -
Appareil Resomat. Documents du fabricant
122. ROWLAND (M.) RIEGELMAN (S.) HARRIS (PA) et
SHOLKOFF (S.D.)
J. Pharm. Sci. 1972, 61, 379 - 385
123. SAFAR (G.J.)
Biodisponibilité et efficacité des médicaments
Editions PYM PARIS 1977
124. SAKR (A.) et ELSABBAGM (H.M.)
Mfg Chem. Aerosol News - 1973, 44, 41-45
125. SALOMON (J.L.) et BURI (P.)
1er Congrès international de technologie pharmaceu-
tique - Recueil n° 5 pp 1 - 6 PARIS 1977
126. GARTORIUS - FRANCE S.A.R.L.
Appareil de résorption - Documents du fabricant
127. SJOGREN (J.)
Acta Pharm. Suecica 1971, 8, 153-168
128. SMALL (L.E.) et AUGSBURGER (L.L.)
J. Pharm. Sci 1977, 66, (4), 504 - 509
129. SOLVANG (S.) et FINHOLT (P.)
J. Pharm. Sci. - 1970, 59, 49-52
130. SPEISER (P.)
Labo-pharma - 1972, 20, (215), 32-47
131. STRICKER (H.)
The Quality Control of Medicines, pp 253-271
Elsevier Scientific Publishing Company, AMSTERDAM
1976.
132. SUTARIA (R.H.)
Mfg. Chem. Aerosol News 1968, 32, 37-42.

133. TERRIER (J.L.)
Thèse Pharmacie - PARIS 1975 n° 32
134. TINGSTAD (J.E.) et RIEGELMAN (S.)
J. Pharm. Sci. - 1970, 59, (5), 692 - 696
135. TRAN VAN KY (P.)
R. Sci. Techn. Pharm. - 1974, 3, (5), 271 - 287
136. TRINDER (P.)
Biochim. J. - 1954, 7, 301
137. ULLMANN (E.)
Dtsch. Apoth. Ztg. - 1975, 115, 1240 - 1243
138. UNDERWOOD (T.W.) et CADWALLADER (D.E.)
J. Pharm. Sci. - 1972, 61, (2), 239 - 243
139. VAN HOSTETLER et BELLARD (J.Q.)
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
pp 389 - 404
Lea et Febiger PHILADELPHIE 1976
140. VENTOURAS (K.) et BURI (P.)
1er Congrès international de technologie
pharmaceutique - Recueil n° 4 pp. 104 - 113
PARIS 1977
141. WAGNER (J.G.)
J. Pharm. Sci. - 1969, 58, (9), 1253 - 1257
142. WAGNER (J.G.)
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy -
1970, 4, 33
143. WAGNER (J.G.)
Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics
Drug Intelligence Publications.
Hamilton, Illinois, U.S.A. (1971).

144. WAGNER (J.G.) et JOHNSON (R.I.)
Labo - Pharma - 1974
22 , (228), 25 - 36
145. WEINTRAUB (H.) et GIBALDI (M.)
J. Pharm. Sci. 1970, 59 , 1792 - 1796
146. WITHEY (R.J.)
J. Pharm. Pharmacol. - 1971 , 23 , 573
147. WITHEY (R.J.) et BOWKER (A.J.)
J. Pharm. Pharmacol. - 1972, 24 , 345
148. ZYMA (S.A.)
Pharm. Acta Helv. , 1972 , 47 , (10), 577 - 587

TABLE DES MATIERES

	pages
INTRODUCTION	
1. Rappel de quelques notions fondamentales de pharmacie biogalénique	2
1.1. Sort dans l'organisme d'un principe actif administré dans une forme orale solide.....	2
1.2. Notion de biodisponibilité	6
1.3. Notion de forme pharmaceutique à action programmée	8
2. Rappel sur les moyens technologiques qui permettent de préparer une forme solide orale à action programmée	13
2.1. Enrobage barrière	14
2.2. Formation de complexes	16
2.3. Matrices à action prolongée	17
2.3.1. Matrices hydrophobes	18
2.3.2. Matrices plastiques	19
2.3.3. Matrices hydrophiles	20

3. Méthodes d'étude biopharmaceutique des formes galéniques orales solides à action programmée	26
3.1. Essais in vivo	29
3.2. Méthodes d'étude in vitro	34
3.2.1. Tests de dissolution	35
3.2.1.1. Le phénomène de dissolution	36
3.2.1.2. Principe du test de dissolution	39
3.2.1.3. Facteurs à prendre en compte	40
3.2.1.4. Classification des méthodes	47
3.2.1.5. Expression et interprétation des résultats	50
3.2.1.6. Exemples d'appareils .	58
3.2.2. Tests d'Absorption	72
3.2.2.1. Généralités	73
3.2.2.2. Exemples d'appareils .	77

TRAVAUX PERSONNELS

1. Mise au point au stade du laboratoire de gélules à matrice hydrophile	87
1.1. Expérimentation avec un principe actif soluble	87
1.1.1. Choix du principe actif	87
1.1.2. Sélection des polymères hydrophiles	89
1.1.2.1. Test rapide de tri	89
1.1.2.2. Les polymères étudiés ..	92
1.1.3. Etude in vitro de la dissolution du Naftidrofuryl à partir de gélules à matrice hydrophile	97
1.1.3.1. Le test de dissolution	97
1.1.3.2. Sélection des meilleurs polymères hydrophiles ..	108
1.1.3.3. Influence de la variation du taux de polymère	112
1.1.3.4. Etude sur des gélules préparées par arasement	120
1.1.3.5. Influence du mode opératoire du test de dissolution ...	124

1.2. Préparation de gélules à matrice hydrophile avec divers principes actifs	130
1.2.2. Acide Salicylique	130
1.2.3. Acide Acétylsalicylique	131
1.2.4. Phénobarbital	134
2. Etudes de lots semi-industriels	138
2.1. Machines à remplir les gélules	139
2.2. Plan des essais pilotes et contraintes à respecter	147
2.3. Essais pilotes sur une machine à compressor-doseur	154
2.3.1. Généralités	154
2.3.2. Résultats	157
2.4. Essais sur une machine à vis doseuse ..	179
2.4.1. Généralités	179
2.4.2. Les essais	182
2.5. Etude complémentaire	190
2.5.1. Etude de la reproductibilité ...	190
2.5.2. Influence des enzymes	196
2.5.3. Influence du vieillissement	199

3. Evaluation in vivo	205
3.1. Essais sur des gélules d'Aspirine ...	207
3.1.1. Conditions des essais	207
3.1.1.1. Introduction	207
3.1.1.2. Conditions opératoires	214
3.1.2. Première série d'essais.....	223
3.1.3. Deuxième série d'essais	236
3.1.3.1. Les formules étudiées	237
3.1.3.2. Action prolongée	239
3.1.3.3. Reproductibilité de l'effet	239
3.1.3.4. Taux de polymère.....	248
3.1.3.5. Variations individuelles	253
3.2. Essais in vivo sur gélules de Naftidrofuryl	263
4. Etude au microscope électronique à balayage des gélules à matrice hydrophile	269

